МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ

На правах рукописи

Сибряева Валерия Андреевна

ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ АБДОМИНАЛЬНЫХ И ВЛАГАЛИЩНЫХ ОПЕРАЦИЙ В ГИНЕКОЛОГИИ

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
профессор С.Н. Буянова

Москва – 2020 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ ……..... **5**

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ ……...……... **14**

1.1. Эпидемиология венозных тромбоэмболических осложнений ……...14

1.2. Факторы риска тромбоэмболических осложнений ……...15

1.3. Оценка риска ВТЭО с помощью прогностических шкал…….……17

1.4. Инструментальные методы исследования ВТЭО……..18

1.5. Лабораторные методы исследования…… 19

1.6. Факторы риска ВТЭО после операции……... 23

1.7. Выбор антикоагулянтной терапии…….. 24

1.8. Антагонисты витамина К и новые пероральные антикоагулянты……... 26

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ…….. 30

2.1. Клинический материал… …… 30

2.2. Методы исследования ……..... 32

2.2.1. Клинические методы исследования……...…… 33

2.2.2. Лабораторные методы исследования…… 34

2.2.3. Инструментальные методы исследования……. 38

2.3. Статистическая обработка результатов…… 39

ГЛАВА 3. ПРИНЦИПЫ ФОРМИРОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ГРУПП РИСКА ВТЭО ……...…….. **41**

3.1. Клиническая характеристика пациенток …….. 41

3.2. Критерии оценки факторов риска у исследуемых больных…….49

3.3. Хирургические факторы риска (предоперационная подготовка, операция, послеоперационное ведение) …...…….. 55

3.3.1. Предоперационная подготовка…… 55

3.3.2. Характеристика оперативного вмешательства в I группе пациенток …… 57

3.3.3. Характеристика оперативного вмешательства во II группе пациенток …… 59

3.3.4. Характеристика оперативного вмешательства в III группе пациенток ……..... 62

3.3.5. Ведение послеоперационного периода……..…….. 63

ГЛАВА 4. ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОК С РИСКОМ ВТЭО ……..... **66**

4.1. Лабораторные показатели влияющие на ВТЭО …….…… 66

4.2. Роль общеоценочных методов оценки гемостаза при ВТЭО ……. 72

4.2.1. Ротационная тромбоэластометрия (ROTEM) ……. 72

4.2.2. Тест тромбодинамики ……... 74

4.2.3. ROC-анализ …… 83

4.2.4. Клинические примеры …….. 84

4.3. Реабилитационные мероприятия после выписки из стационара ……... 91

ГЛАВА 5 ЗАКЛЮЧЕНИЕ ….…..…… **94**

ВЫВОДЫ ...……... **107**

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ..…… **109**

Алгоритм ведения пациенток с умеренным и высоким риском ВТЭО ….. **111**

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ ……. **112**

Список сокращений

АВК – антагонисты витамина К

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

АФС – антифосфолипидный синдром

БПВ – большая подкожная вена

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВМК – внутриматочная контрацепция

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения

ГБВ – глубокая бедренная вена

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИМТ – индекс массы тела

МНО – международное нормализованное отношение

НОАК – новые оральные антикоагулянты

НМГ – низкомолекулярные гепарины

НФГ – нефракционированные гепарины

ОБВ – общая бедренная вена

ПБВ – поверхностная бедренная вена

ПКВ – подколенная вена

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

УЗДГ – ультразвуковая допплерография

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХВН – хроническая венозная недостаточность

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭхоКГ - эхокардиография

ВВЕДЕНИЕ

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 важной задачей клинической медицины, а также затрагивают профессиональную деятельность врачей всех специальностей без исключения [54,86,89].

ВТЭО занимают третье место среди всех сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца и инсульт [11, 52, 54, 63, 64, 74,76, 78, 80, 82,84,87,94,96,105,106,114]. В практике врача, тем более хирургической специальности, весомый смысл имеют тромбоз глубоких вен (ТГВ) и ТЭЛА, возможности их актуальной диагностики, лечения и меры профилактики. В прогрессивной медицине ВТЭО представляет собой одну из более серьёзных и не до конца решенных задач. ВТЭО наносят социальный и экономический ущерб, характеризуясь высочайшими показателями как распространенности, так и летальности во всем мире. Мировые статистические данные свидетельствуют, о том, что ежегодно более 900 тысяч эпизодов ТГВ и ТЭЛА, которые становятся причиной около 300 тысяч смертей [19]. В Российской Федерации (РФ) ежегодно число пациентов с ВТЭО возрастает на 90–100 тысяч человек [21].

Как и во всем мире, в России, наблюдается постоянная тенденция к увеличению гинекологической заболеваемости, которая требует оперативного лечения, в том числе у лиц пожилого возраста с отягощенным соматическим анамнезом [22]. Проблема профилактики ВТЭО для оперативной гинекологии очень актуальна, так как частота ТГВ после различных гинекологических операций варьируется от 11 до 37% [59,60].

Несмотря на внедрение в практику новых антитромботических средств и малотравматичных хирургических технологий, остается необходимость тщательно изучить проблемы выбора рационального метода профилактики послеоперационных

тромбоэмболических осложнений, а также методов ранней диагностики и комплексного лечения, использование которых способствует снижению летальности и усовершенствованию отдаленных результатов лечения пациентов.

Профилактика тромбоэмболических осложнений остается одной из важных проблем здравоохранения, актуальность, которой не снижается, несмотря на создание серьезной теоретической и практической базы. Главная проблема профилактики ВТЭО заключается не в увеличении числа пациентов, имеющих высокий риск и недостаточный арсенал эффективных средств профилактики, а отсутствие правильной организации по профилактике и недостаточное внимание к этой проблеме. Согласно исследованиям разных стран, профилактика тромбоэмболических осложнений в настоящее время проводится только у 40-60% пациентов, оставшейся части пациентов либо профилактические мероприятия вообще не проводятся, либо объем и продолжительность является недостаточной. Все это привело к формированию дисбаланса между имеющимися технологиями профилактики ВТЭО и их внедрением в практическую работу. Этот разрыв по праву считается главной причиной сохраняющейся частоты послеоперационных тромбозов и эмболий [48].

Наиболее оптимальным необходимо считать подход, при котором профилактика ВТЭО проводится всем пациентам хирургического профиля, а объем применяемых профилактических мер определяется стратегией риска. В зависимости от планируемого объема оперативного вмешательства, продолжительности лечения, соматического статуса и анамнестических особенностей на основании различных балльных шкал проводится распределение пациентов на группы низкого, умеренного или высокого риска [88].

Одной из существующих моделей оценки риска тромбоэмболических осложнений [5, 77, 92, 103, 118] является шкала Caprini [72], в которой степень риска оценивается путем суммирования баллов для различных факторов риска. 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

В настоящее время, несмотря на многочисленные проведенные исследования по профилактике 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.

Для достижения данной цели поставлены следующие задачи:

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. Разработать 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 алгоритм применения НМГ и 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 шкале Caprini выявлены дополнительные гинекологические факторы (выделен влагалищный доступ как хирургический гинекологический фактор); усовершенствован алгоритм предоперационного обследования и подготовки пациентов на амбулаторном этапе, а также комплекс лечебно-профилактических мер в периоперационном периоде; 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 возможность развития ВТЭО 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 пролонгированного назначения антикоагулянтов у послеоперационных пациентов.

Методология и методы исследования

Обследование, лечение и наблюдение пациенток с высоким, умеренным и низким риском ВТЭО проводилось на базе гинекологического отделения ГБУЗ МО

МОНИИАГ. За период с 2014 по 2017гг. нами было обследовано 127 пациенток, которые были разделены на три группы:

1 группу составили 50 пациенток, которым оперативное вмешательство было выполнено абдоминальным доступом (пангистерэктомия, экстирпация матки, миомэктомия, удаление придатков). У 28% пациенток оперативное вмешательство было повторным (2, 3 или 4), в связи с чем доступ в брюшную полость был затруднен.

Данная группа была разделена на две подгруппы: 1а – 26 пациенток с умеренным риском развития тромбоэмболических осложнений; 1б – 24 пациентки с высоким риском тромбоэмболических осложнений;

2 группу составили 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).

Данная группа также была разделена в зависимости от риска тромбоэмболических осложнений на подгруппы: 2а – 21 пациентка с умеренным риском; 2б – 19 пациенток с высоким риском.

В **3 группу** сравнения было включено 37 пациенток с низким риском развития ВТЭО, 21 из которых оперативное вмешательство производилось абдоминальным доступом (миомэктомия), а 16 – влагалищным доступом (миомэктомия, пластика шейки матки, ампутация шейки матки, пластика передней и задней стенок влагалища собственными тканями).

Для решения поставленных задач применялись клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования. Помимо стандартных методов исследования, проводилось расширенное исследование системы гемостаза.

У всех пациенток было получено информированное согласие на использование данных обследования в научных целях. Получено согласование исследования этическим комитетом.

Положения, выносимые на защиту

1. Высокий риск ВТЭО у гинекологических больных после хирургического вмешательства представляет сочетание таких факторов как: возраст старше 50 лет, индекс массы тела более 25, наличие варикозной болезни, заболеваний бронхо-легочной и сердечно-сосудистой систем, желудочно-кишечного тракта, сахарного диабета, злокачественных новообразований, анемии, венозных тромбоэмболических осложнений в анамнезе, гнойно-септического процесса, применение гормональной контрацепции до операции.

Риск развития ВТЭО увеличивается при объемных продолжительных (более 60 минут) операциях, проводимых в условиях выраженного спаечного процесса и сопровождающихся большой кровопотерей.

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

Наиболее частое сочетание вышеперечисленных 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 допплерографию сосудов нижних конечностей, независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений варикозной болезни. При выявлении нарушений венозного оттока показана консультация сосудистого хирурга 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 спрогнозировать риск ВТЭО, обосновать целесообразность назначения низкомолекулярных гепаринов, подобрать индивидуальную дозу, 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 компрессионного трикотажа до завершения 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 катамнестические 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 клинико-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 показателей), 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 диссертации

Апробация диссертации проведена на заседании ученого совета государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» 26 сентября 2017 года.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты проведенного исследования внедрены и используются акушерами гинекологами как в амбулаторной, так и в стационарной практике гинекологического отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ, учреждениях здравоохранения Московской области (г. Одинцово, г. Раменское).

По материалам диссертации издано информационно-методическое письмо, предназначенное для акушеров-гинекологов гинекологических стационаров и женских консультаций, клинических ординаторов, врачей-интернов.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, 6 из них – в рецензируемых журналах, определенных перечнем ВАК РФ при Минобрнауки РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертация написана на русском языке, изложена на 125 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы. Текс работы содержит 29 таблиц и 13 рисунков.

Библиография включает 135 литературных источников, в том числе 64 на русском и 71 на английском языках. Представлен алгоритм ведения пациенток с умеренным и высоким риском ВТЭО.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология венозных тромбоэмболических осложнений

В последние годы одним из приоритетов современного здравоохранения является улучшение медицинской помощи женскому населению. Несмотря на все результаты медицины, частота послеоперационных осложнений в гинекологии остается высокой [2,18,20,77].

Трудно определить фактическую частоту и структуру послеоперационных осложнений и летальности, так как отчеты из хирургических стационаров не имеют этой информации, а статистика не ведется.

Существует сознательная и неосознанная (из-за неадекватности диагностики) недооценка истинной частоты этих показателей, а также нет данных о причинах и результатах ранних и поздних релапаротомий [13].

К наиболее значимым осложнениям после оперативного вмешательства относятся ВТЭО [6, 23, 55, 69, 109], которые приводят к увеличению сроков госпитализации и летальности на 10-15% [91]. В странах Европейского Союза каждый год по причине венозных тромбозов погибает около 500 тысяч человек, что в два раза больше, чем численность пострадавших от СПИДа, дорожно-транспортных происшествий и рака вместе взятых [52,77,104]. Частота выявления ТГВ составляет около 5 наблюдений на 10 000 человек в год в общей популяции и значительно увеличивается с возрастом: так в группе населения 30–49 лет частота составляет 2–3 наблюдения в год на 10 тысяч человек, а в возрастной группе 70–79 лет она уже достигает 20 наблюдений на 10 тысяч населения [80,100]. Венозные тромбоэмболии встречаются в 7 наблюдениях на 10 тысяч населения в год [27].

По статистических данным Министерства здравоохранения Российской Федерации каждый год регистрируется около 80 тысяч новых случаев этого заболевания. В пожилом и старческом возрасте частота ТГВ возрастает и достигает 200 случаев на 100 тысяч в год [54]. Легочная эмболия регистрируется ежегодно с частотой 35—40 на 100 000 человек [54,83]. С хирургическими вмешательствами связывают

более 25% случаев ТГВ и ТЭЛА. Наличие известных факторов риска является причиной ТГВ в 34,1% случаев; в 47,2% случаев причину установить не удается [59, 83]. Проблема профилактики ВТЭО весьма актуальна для хирургии и гинекологии [3, 4, 59], так как они являются одним из основных внутригоспитальных осложнений [108].

Мы не должны забывать, что среди людей, которые умерли от ВТЭО, существует значительная доля акушерских и гинекологических пациентов, то есть молодых и трудоспособных женщин [39, 46].

На сегодняшний день по Московской области мы не располагаем статистическими данными по ВТЭО в гинекологических отделениях. Однако в 2014 году по Московской области на 12 739 операций было зафиксировано 3 летальных исхода, 1 из них от ТЭЛА, а также выявлено 4 случая ТЭЛА после операции.

В 2015 году по Московской области на 33 561 операций зафиксировано 9 летальных исходов, из них 4 – ТЭЛА, а после операции – 8 ТЭЛА.

В 2016 году по Московской области на 38 622 операции – 10 летальных исходов, из них 1 вследствие ТЭЛА, а после операции 6 вследствие ТЭЛА.

1.2. Факторы риска венозных тромбоэмболических осложнений

Причины возникновения тромбоза открытые и описанные Р. Вирховым в 1856г. включают следующие нарушения:

- изменение свойств крови (состояние гиперкоагуляции);
- травма стенки сосуда (повреждение эндотелия сосуда);
- замедление тока кровотока (стаз) [62, 128].

В современной практике данное определение дополнено составляющей классической триады и установлено, что определяющим является наличие врожденной или приобретенной тромбофилии. В настоящее время на территории России не проводится скрининг на врожденную тромбофилию из-за ее высокой стоимости.

Показаниями для обследования на врожденные тромбофилии являются следующие состояния:

- наличие тромбозов или тромбоэмболий в анамнезе;
- наличие тромбозов у родственников 1-й и 2-й степени родства;
- инфаркты, инсульты у консультируемой пациентки или родственников;
- наличие в анамнезе преэклампсии и эклампсии и другой акушерской патологии;
- оценка степени риска ВТЭО перед планируемым оперативным вмешательством.

Во время обследования, помимо генетически обусловленной тромбофилии, также можно выявить приобретенную тромбофилию, основными причинами которой являются синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС, фаза гиперкоагуляции), антифосфолипидный синдром (АФС) и гипергомоцистеинемия (ГГЦ), которая в свою очередь также может быть врожденной или приобретенной [41, 48].

Тактика ведения пациентов гинекологического профиля зависит от характера лечебных мероприятий (выбор доступа вмешательства, продолжительность операции, а также вид анестезии), длительности постельного режима после операции, уровня гидратации и наличия гнойно-септических осложнений [14, 51]. Чаще всего тромбоэмболические осложнения возникают у больных имеющих варикозное расширение вен, тромбоэмболические осложнения в анамнезе, злокачественные новообразования, постгеморрагическую анемию, остаточные явления перенесенного ранее тромбофлебита, после повторных оперативных вмешательств, а также у пациентов, страдающих заболеваниями сердечно-сосудистой системы (особенно в стадии декомпенсации), ожирением, экстрагенитальными заболеваниями особенно в группе женщин пожилого возраста [34, 57, 72]. Кроме того, важное значение имеет тип анестезии и продолжительность операции, длительность постельного режима до и после операции – т.е. характер лечебных мероприятий, а также наличие гнойно-септических осложнений [58]. Имеется повышенная опасность ВТЭО у женщин, принимающих гормональные препараты [121]. Риск ВТЭО при исполь-

зовании пероральных гормональных контрацептивов изучен на данный момент достаточно подробно. Следует отметить, что даже низкодозированные препараты, содержащие 15-35 микрограмм этинилэстрадиола, повышают риск развития венозных тромбоэмболий у женщин до 3 - 9 случаев на каждые 10 тысяч по сравнению с женщинами, не применяющими гормональную контрацепцию, риск у которых составляет от 1 до 5 случаев на 10 тысяч женщин [31].

1.3. Оценка риска ВТЭО с помощью прогностических шкал

На сегодняшний день наиболее оптимальным следует считать подход, согласно которому профилактика ВТЭО проводится всем пациентам хирургического профиля, но объем применяемых профилактических мер определяется стратегией риска. Распределение пациенток на группы низкого, умеренного или высокого риска основано на существующих балльных шкалах, которые учитывают анамнез пациентки, соматический статус, планируемый объем и продолжительность лечения, а также другие факторы риска возникновения тромбоэмболических осложнений [48].

В настоящее время имеется несколько моделей оценки риска ВТЭО [91, 102, 115], они разрабатываются с помощью логистической регрессии на большой группе людей. Модель проверяется на различных пациентах для оценки обобщаемости, затем оценивается её клиническая эффективность [122]. Прогностическую точность модели оценивают статистически. Количественные модели сложнее в практическом применении. Некоторые из этих моделей включают факторы риска (длительность пребывания в отделении интенсивной терапии), которые недоступны при оценке в первые сутки госпитализации и больше подходят для повторной оценки риска ВТЭО во время пребывания в стационаре или для решения вопроса об увеличении продолжительности профилактических мероприятий. Другие шкалы состоят из небольшого количества факторов, имеющих значение лишь на момент госпитализации. Наиболее рациональной и верифицированной является шкала Caprini [72].

Американская коллегия торакальных врачей (ACCP) с 2012 г. придерживается индивидуального и количественного подхода к оценке вероятности ВТЭО, который заключается в суммировании баллов 25 факторов риска тромбоза, связанных с пациентом и характером предстоящего лечения. Для каждого фактора риска рассчитан удельный вес с учетом переменного влияния на общий риск. Индивидуализированная количественная оценка риска ВТЭО впервые было предпринята в конце 1980-х - начале 1990-х годов на модели Caprini для терапевтических и хирургических пациентов. В дальнейшем данная модель была неоднократно пересмотрена [101]. Она представляет собой суммирование баллов, присвоенных каждому фактору риска ВТЭО (от 1 до 5). По сумме баллов существует 4 степени риска: очень низкий, низкий, умеренный и высокий. Несомненность модели Caprini была доказана в крупном ретроспективном исследовании на более чем 16 тысячах пациентов с общехирургических, сосудистых, урологических, оториноларингологических специальностей [70], а также имеющих пластические и реконструктивные операции [109].

Главной задачей на сегодняшний день является предотвращение недостаточного внимания к этой проблеме и правильная организация процесса профилактики.

1.4. Инструментальные методы исследования ВТЭО

Клиническая картина ТГВ очень разнообразна и может изменяться от полного отсутствия симптомов до появления отека или болевого синдрома. Наличие тех или иных клинических признаков может лишь указывать на высокую вероятность ТГВ и являться основанием для более детального обследования, основой которого является ультразвуковое дуплексное ангиосканирование [64]. Отсутствие лучевой нагрузки, нетравматичность метода и его низкая себестоимость делают данное исследование преимущественным в рутинной медицинской практике. В то же время исследование имеет некоторые ограничения. Диагностика будет затруднена при наличии ожирения, выраженном отеке, а также при визуализации областей, расположенных выше паховой складки.

Широко используемый ранее метод контрастной флебографии в настоящее время используется значительно реже, в связи с разработкой высокочувствительных неинвазивных методов диагностики и наличием некоторых недостатков: невозможность ее выполнения у беременных, необходимость внутривенного введения токсичного контрастного вещества, риск возникновения аллергической реакции, высокая стоимость исследования. Однако, флебография по-прежнему является исследованием выбора в сложных клинических ситуациях, а также, нередко используется при проведении клинических исследований, так как обладает значительной диагностической точностью. По данным различных исследований чувствительность метода достигает 96%, а специфичность – 91%.

В последние годы в качестве альтернативы традиционной флебографии, стали использовать магнитно-резонансную и мультиспиральную компьютерную флебографию (МР-ФГ и МСКТ-ФГ). Эти методы позволяют визуализировать артериальную и венозную фазу кровотока, они также позволяют одновременно исключить ТЭЛА при повторном тромбозе у пациентов с посттромбоэмболической болезнью. Проведение МР-флебографии, в отличие от контрастной флебографии и МСКТ-флебографии, не требует введения контрастного вещества. Кроме того, метод позволяет оценить все пути оттока крови, визуализируя низкоконтрастные кровотоки [37].

Стоимость скрининга ТГВ с применением компрессионного дуплексного сканирования, теста с меченым фибриногеном, а также последующее лечение возможных осложнений крайне высока, что делает, имеющиеся в арсенале врача методы первичной профилактики (назначение низкомолекулярных или нефракционированных гепаринов, прерывистая пневмокомпрессия или методы ускорения кровотока) как клинически, так и экономически выгодными и необходимыми [59].

1.5. Лабораторные методы исследования

Существует множество лабораторных диагностических тестов, которые характеризуют состояние различных составляющих звеньев плазменного гемостаза. Методы

диагностики системы гемостаза, используемые в лабораторных условиях и доступные сегодня, можно разделить на 2 типа.

1) «Локальные» тесты, позволяющие дать оценку состояния отдельных факторов или звеньев гемостаза. К ним относятся рутинные тесты, ежедневно используемые, такие как определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового индекса (ПТИ), тромбинового времени (ТВ), фибриногена (ФГ), протромбинового времени (ПВ), международного нормализованного отношение (МНО), D-димера, антитромбина III (АТ III), протеина С (ПС), фактора VIII, концентрации и активности некоторых других факторов, исследование фибринолитической активности. Эти тесты могут обнаружить нарушения в работе одного из факторов или небольшой части системы свертывания, но не могут предоставить информацию об общем гемостатическом состоянии крови.

2) «Глобальные» тесты, характеризующие работу системы гемостаза в целом, дающие интегральную картину происходящих изменений в свёртывающей системе и учитывающие все возможные факторы влияния.

Во всем мире активно ведутся поиски нового гемостазилогического метода, который позволил бы решить сразу несколько важных задач: выявить пациентов группы риска, заподозрить предтромботическое состояние (состояние гиперкоагуляционной настороженности - HTS), подтвердить диагноз тромбоза, а также своевременно помочь в выборе объема и спектра соответствующих профилактических мероприятий и обеспечить достоверный контроль проводимой терапии.

В этом способен помочь новый многообещающий метод оценки системы гемостаза: ротационная тромбоэластография или ротационная тромбоэластометрия – ROTEM [124].

Основой метода является графическая регистрация изменений вязкости и оценки упругоэластических свойств крови при образовании фибринового сгустка [125], что отражает статические и динамические изменения всех стадий формирования тромба, его плотность и стабильность, а также процесс растворения [95]. Тромбоэ-

ластограмма позволяет получить кривую реакции и различные числовые (кинетические) параметры формирования сгустка [97, 117], которые получены методом детального математического анализа кривой. Различные параметры тромбоэластограммы показывают разные этапы формирования сгустка, тем самым отражая взаимодействие между всеми составляющими каскада коагуляции.

Характер получаемой кривой тромбоэластограммы облегчает определение состояний гипо-, гипер-, и нормокоагуляции, а также активации фибринолиза. Кроме того, степень отклонения от нормы также можно оценить используя расчетные показатели [95, 80]. Главным достоинством является то, что сейчас это единственный доступный глобальный тест, работающий в цельной крови, что позволяет сократить время выполнения исследования, не тратя его на подготовку плазмы [49].

Другим глобальным тестом, используемым для ранней диагностики нарушений системы свертывания крови, выявления рисков кровоточивости и тромбообразования, является тромбодинамика, основанная на современных представлениях о пространственных аспектах свертывания [135].

Условия исследования максимально приближены к условиям живого организма, и регистрация роста фибринового сгустка осуществляется в реальном времени в ответ на воссозданное в пробирке повреждение сосудистого эпителия. В дополнение к числовым значениям отчет включает в себя последовательность снимков формирующегося фибринового сгустка, которые наглядно характеризуют состояние гемостаза пациента. Метод позволяет зафиксировать все типы проявления плазменной гиперкоагуляции: увеличение скорости роста основного сгустка, образование спонтанных сгустков и их сочетание. Кроме того, в результате исследования можно оценить прокоагулянтные изменения в послеоперационном периоде и при начальных стадиях ДВС-синдрома. Регистрируя нормализацию скорости роста сгустка и его итоговый размер, а также исчезновение спонтанных сгустков исследование позволяет оценивать для всех антикоагулянтов момент подавления гиперкоагуляционного состояния крови.

При применении низкомолекулярных гепаринов (НМГ), нефракционированных гепаринов (НФГ), препарата варфарин – метод регистрирует снижение скорости роста тромба, а при применении препаратов: дабигатран этексилат (Прадакса), ривароксабан (Ксарелто), варфарин – фиксируется удлинение задержки роста сгустка (лагтайм).

Таким образом, использование теста тромбодинамики целесообразно для оценки выраженности прокоагулянтных изменений; оценки эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии (НФГ, НМГ, варфарин, дабигатран этексилат, ривароксабан); выявления риска кровотечений, в том числе в послеоперационном периоде; для диагностики состояний гипокоагуляции и контроля эффективности заместительной терапии при дефиците факторов свертывания [135].

Изменения системы гемостаза, выходящие за физиологическую целесообразность, приводят к различным осложнениям геморрагического и тромботического характера. Необходимость принятия обоснованного терапевтического решения, которое главным образом будет направленно на минимизацию риска тромбозов и кровотечений, требует от лабораторной службы эффективного метода оценки степени выраженности нарушений гемостаза. Кроме того, контроль адекватности и эффективности проводимого в дальнейшем лечения также сложно представить без чувствительного и специфичного метода диагностики. Тест тромбодинамики может быть эффективным инструментом для оценки состояния плазменного гемостаза и контроля антикоагулянтной терапии. Тест демонстрирует высокую чувствительность к гиперкоагуляции, а также к эффектам антикоагулянтов как в профилактических, так и в лечебных дозах, хорошее соответствие клинической картине, высокую прогностическую ценность. Для оценки тромбоэмболических и геморрагических рисков, а также оценки эффективности антикоагулянтной терапии наиболее удобным является параметр V – скорость роста сгустка [49].

1.6.Факторы риска ВТЭО после операции

В возникновении ВТЭО ключевую роль с одной стороны играет характер оперативного вмешательства, а с другой – специфика самой патологии пациента, в том числе и сопутствующей. Наиболее значимыми факторами риска развития осложнений является тип операции и ее продолжительность. В настоящее время выделяют непродолжительные оперативные вмешательства (от 30 до 45 мин), большие и расширенные.

В гинекологической практике к первым относят выскабливание полости матки, гистероскопию, диагностическую лапароскопию и т.д. Во врачебном сообществе бытует мнение, что они никогда не сопровождаются ВТЭО. Это глубокое заблуждение. По данным различных источников частота ТГВ голени у данной группы пациентов может достигать 2%, проксимальных форм тромбоза - 0,4%, легочная эмболия развивается у 0,2% больных с летальным исходом в 0,002% случаев [81].

Среди больших вмешательств, проводимых в акушерско-гинекологической практике, при которых значительно чаще развивается тромбоз в системе нижней полой вены, необходимо выделить кесарево сечение, экстирпацию матки, удаление придатков матки. В случае проведения операций в связи с наличием злокачественных новообразований любой локализации, которые относятся к группе расширенных вмешательств, частота дистального тромбоза достигает 40-80%, проксимального – до 20%, а легочная эмболия развивается у 4-10% пациентов. Основополагающими факторами такой высокой вероятности развития ВТЭО у данной группы пациентов является как само наличие онкопатологии (основной самостоятельный фактор риска), так и длительность и объем проводимого оперативного вмешательства, а также вынужденной длительной иммобилизацией во время, до и после операции [30].

Гинекологические операции имеют ряд особенностей, которые весомо отличают их от вмешательств, проводимых на других органах. Доступ к органам малого таза зачастую затруднен, в полости имеются обширные рефлексогенные зоны, хорошо

развитая сосудистая сеть, где и образуются в большинстве случаев тромбы, являющиеся причиной ТЭЛА. Совокупность всех эти факторов, дополняемая психоэмоциональной нагрузкой, может оказать значительное влияние на состояние системы гемостаза. Имеющиеся на сегодняшний день исследования четко показывают, что в послеоперационном периоде даже у соматически здоровых женщин развивается хроническая форма синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, что можно рассматривать как преморбидный фон для возникновения тромботических осложнений.

1.7.Выбор антикоагулянтной терапии

Очередной новой эпохой в медицине стало открытие в 1916 г. гепарина. В настоящее время клиническую медицину очень сложно представить без применения уникальных свойств этого лекарственного средства природного происхождения. Ученые всего мира и сегодня продолжают изучать свойства гепарина, получая в своих исследованиях новые данные. Можно с уверенностью сказать, что в современной врачебной практике наиболее распространенным показанием для назначения гепарина является профилактика и лечение венозного тромбоза и ВТЭО [27].

В последние годы низкомолекулярные гепарины (НМГ) стали «золотым стандартом» для проведения профилактической антикоагулянтной терапии: надропарин кальция (фраксипарин), эноксапарин натрия (клексан)[116,133,134], далтепарин (фрагмин) и др. Характерной особенностью применения НМГ для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений является высокая эффективность наряду с низким риском геморрагических осложнений.

Нефракционированный гепарин (НФГ) представляет собой гетерогенную смесь полисахаридов со средней молекулярной массой (ММ) 15 000 дальтон. Отличительной структурной особенностью НМГ является наличие коротких полисахаридных цепей (менее 18 моносахаридов), что способствует увеличению биодоступности препарата при подкожном введении и обеспечивает замедление клиренса. Кроме этого, НМГ с отличие от НФГ способны селективно подавлять Х-фактор и

имеют сниженную антитромбиновую активность, благодаря чему риск развития геморрагических осложнений значительно снижается [27]. Во многих странах Европы применение для профилактики ВТЭО НМГ является стандартным методом у пациентов высокой группы риска [21,22].

Любое оперативное вмешательство является предрасполагающим к тромбообразованию факторов, так как всегда усиливает напряженность процессов гемокоагуляции. Масштаб и продолжительность хирургического вмешательства напрямую коррелирует с риском послеоперационных тромботических осложнений, повышая его в разы, вплоть до самых грозных – ТГВ и ТЭЛА [53]. Особенно актуальной эта проблема является для акушеров-гинекологов.

Сложившаяся ситуация диктует необходимость постоянного поиска методов эффективной профилактики ВТЭО. Несмотря на то, что перечень эффективных антитромботических препаратов в настоящее время достаточно широк (гепарин, НМГ, непрямые антикоагулянты, аспирин и другие антитромботические агенты), нельзя забывать об обязательном компоненте комплекса профилактирующих мероприятий - средствах механической (компрессионной) профилактики [53].

Новые медицинские технологии, их разработка и внедрение, безусловно, оказывают положительное влияние на результат терапии больных, но, в свою очередь, не всегда новые методики остаются безучастными к самим процессам тромбообразования. В медицине нет убедительных данных о преимуществах одного НМГ перед другим. Однако существует несколько метаанализов, доказывающих, что фраксипарин является единственным НМГ, который существенно превосходит НФГ как при асимптоматическом, так и при клинически значимом ТГВ. Стандартная профилактическая схема назначения фраксипарина предусматривает его однократное подкожное введение за 2–12 часов до операции в дозе 0,3 мл при массе тела пациента до 80–90 кг и 0,6 мл пациентам большей массы. Повторная инъекция необходима через 10–12 ч. после операции, а затем 1 раз в сутки в течение 7–10 дней. Мнения специалистов относительно выбора оптимальных схем профилактики на сегодняшний день достаточно противоречивы и разрозненны. Например, в Европе

устоявшимся является назначение антикоагулянтов до операции, а в Северной Америке – после нее. Считается, что существует мнение, что профилактика должна проводиться до полной мобилизации пациента. Другие специалисты считают, что профилактика должна продолжаться до тех пор, пока в крови сохраняется высокий уровень тромбина. Различные специалисты называют 90, 80, 70 и даже 60 кг в качестве «пороговой» массы тела, при которой пациенту необходимо скорректировать начальную дозу 0,3 мл. У пациентов с высоким риском антикоагулянты должны использоваться в течение 25–40 дней [42].

1.8.Антагонисты витамина К и новые пероральные антикоагулянты

С середины XX века основными препаратами с доказанной эффективностью в профилактике инсультов и венозных тромбозов были антагонисты витамина К. [112]. В России основным препаратом является Варфарин [15], который представляет собой препарат из группы антикоагулянтов, требующий постоянного контроля МНО. Показаниями к назначению Варфарина служит первичная и вторичная профилактика венозных тромбоэмболических осложнений, предупреждение тромбообразования в полостях сердца при различных видах аритмий, фибрилляции предсердий, наличии механически искусственных клапанов, кардимиопатиях, сердечной недостаточности, состоянии после протезирования аорты и ее ветвей. Варфарин не является препаратом скорой помощи и не имеет возможности обеспечить быстрый антикоагуляционный эффект. Он предназначен для долговременной или пожизненной антикоагулянтной терапии. Прием Варфарина следует прекратить за 5 дней до любой операции. В случае высокого риска развития рецидивирующего тромбоза проводят bridge-терапию НМГ после снижения МНО ниже 2,0. Последняя доза НМГ вводится за 12–24 ч до предстоящего вмешательства в зависимости от того, был ли он назначен один или два раза. После инвазивной процедуры прием Варфарина возобновляется в стандартной дозе под контролем целевых значений МНО. Известные недостатки Варфарина, такие как трудности подбора и контроле

дозы, необходимые диетические ограничения, низкая селективность механизма подавления коагуляционного каскада и другие, являются причиной поиска новых антикоагулянтов [10].

Наибольший интерес среди существующих сегодня современных аналогов Варфарина, имеющих меньшее количество побочных эффектов, вызывают препараты, во время приема которых не требуется постоянный контроль МНО. Новые пероральные препараты рекомендуются как более предпочтительные для лечения пациентов с ТГВ и ТЭЛА в сравнении с АВК [89]. Данные препараты являются ингибиторами тромбина [130].

Дабигатрана этексилат (Прадакса) – это прямой ингибитор тромбина, препятствующий образованию тромбов путем его связывания. Препарат может применяться для лечения и профилактики тромбоза конечностей, для профилактики инсультов и системных тромбоэмболий, а также у пациентов, имеющих фибрилляцию предсердий для снижения риска осложнений [24].

Ривароксабан (Ксарелто) - прямой ингибитор фактора свертываемости крови, являющегося активатором протромбина – фактор Ха. Однако препарат не влияет на уже циркулирующие в крови молекулы тромбина, а подавляет синтез новых. Основным местом его применения можно назвать послеоперационный период при ортопедических вмешательствам на нижних конечностях и профилактику возможных осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий [17]. Данный препарат способствует полной или частичной регрессии тромбов после 3-х недель лечения [126].

Существенным преимуществом как одного, так и другого препаратов является отсутствие необходимости в регулярном контроле состояния свертывающей системы крови, а также меньший риск развития побочных эффектов. Основным ограничением применения данных лекарственных средств является наличие у пациентов искусственных клапанов сердца или их ревматическое поражение, в отличие от Варфарина.

Кратность приема препарата также следует учитывать при выборе между Ксарелто и Прадаксой. Ксарелто принимается только один раз в день, имеется календарная упаковка, способствующей формированию приверженности к терапии [93,98,132]. Терапия препаратом Прадакса может требовать нескольких приемов. Спектр показаний к применению Ксарелто подойдет в основном, пациентам после большой операции на конечностях и для профилактики развития тромбоэмболии, а также может быть альтернативой в лечение ТГВ/ТЭЛА у пациентов со злокачественными заболеваниями [129]. Однако по ценовой категории Варфарин в разы уступает своим аналогам.

Достаточное антитромботическое действие новых пероральных антикоагулянтов появляется примерно через 2 ч после перорального приема, их период полувыведения составляет около 12 ч (у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью период полувыведения увеличивается, особенно при приеме дабигатранаэтексилата). Правильная приверженность к лечению важна для поддержания желаемого уровня антикоагуляции. Нет необходимости контролировать систему свертывания крови при ежедневном использовании новых пероральных антикоагулянтов, но это может быть полезно в случае сильного кровотечения или необходимости срочных вмешательств, когда сохранение эффекта этих препаратов нежелательно.

В широкой врачебной практике протромбиновое время можно использовать для ориентировочного суждения о выраженности действия ривароксабана, АЧТВ для дабигатранаэтексилата. Чтобы оценить клиническую значимость лабораторных показателей, важно знать время последнего введения нового перорального антикоагулянта. Нормальные значения протромбинового времени/АЧТВ указывают на отсутствие эффекта нового перорального антикоагулянта, а сохраняющееся выраженное увеличение через 12—24 ч после приема последней дозы препарата может указывать на высокий риск кровотечений. Лучший способ избежать кровотечений во время плановых операций — своевременная отмена препарата. Дабигатран этексилат и ривароксабан в профилактике ВТЭО изучены на пациентах с клиренсом

креатинина не ниже 30 мл/мин, но производитель не исключает возможность использования ривароксабана при более тяжелой почечной недостаточности. При использовании новых пероральных антикоагулянтов необходимо определять гемоглобин, клиренс креатинина и оценивать функцию печени не реже одного раза в год. При клиренсе креатинина 30–60 мл/мин и при высоком риске кровотечения применять дабигатран этексилат у пациентов старше 75 лет следует не реже чем каждые шесть месяцев. При клиренсе креатинина 15—30 мл/мин — каждые три месяца, а при изменениях состояния, которые могут повлиять на функцию печени или почек, — по мере необходимости [54].

Серьезное внимание необходимо уделять как профилактике ВТЭО, так и выполнению самого оперативного вмешательства. Снижение частоты послеоперационных осложнений даст возможность уменьшить не только связанную с ним заболеваемость и смертность, но и уменьшить затраты на лечение пациентов в острой фазе и в периоды рецидивов.

Таким образом, многие вопросы профилактики и лечения ВТЭО требуют дальнейших исследований и улучшений.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В проведении научных исследований принимали участие сотрудники отделений и лаборатории ГБУЗ МО МОНИИАГ, директор учреждения д.м.н., профессор Петрухин В.А. Исследование проводилось на базе гинекологического отделения (руководитель – д.м.н. профессор С.Н. Буянова), отделения анестезиологии и интенсивной терапии (заведующий отделением – к.м.н. Е.Ю. Упрямова). Лабораторные исследования осуществлялись в клинико-диагностической лаборатории МОНИИАГ (руководитель – д.м.н. Т.С. Будыкина). Ультразвуковые исследования проводились в лаборатории пренатальной диагностики (руководитель – д.м.н. М.А. Чечнева). Также проводились консультации смежных специалистов: сосудистого хирурга, кардиолога, терапевта, эндокринолога.

2.1 Клинический материал

В исследование включено 127 пациенток в возрасте от 20 до 77 лет, поступивших на плановое оперативное лечение в гинекологическое отделение ГБУЗ МО МОНИИАГ за период с 2014 по 2017 годы.

Все пациентки были разделены на три группы (рисунок 1):

I группу составили 50 пациенток, которым оперативное вмешательство было выполнено абдоминальным доступом (пангистерэктомия, экстирпация матки, миомэктомия, удаление придатков). У данных пациенток оперативное вмешательство было повторным (2, 3 или 4), в связи с чем доступ в брюшную полость был затруднен. Данная группа была разделена на две подгруппы:

Iа – 26 пациенток с умеренным риском развития тромбоэмболических осложнений;

Iб – 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: IIа – 21 пациентка с умеренным риском; IIб – 19 пациенток с высоким риском.

В III группу сравнения было включено 37 пациенток с низким риском развития ВТЭО, 21 из которых оперативное вмешательство производилось абдоминальным доступом (миомэктомия) и 16 пациенткам влагалищным доступом (миомэктомия, пластика шейки матки, ампутация шейки матки, пластика передней и задней стенок влагалища собственными тканями).

Дизайн исследования:

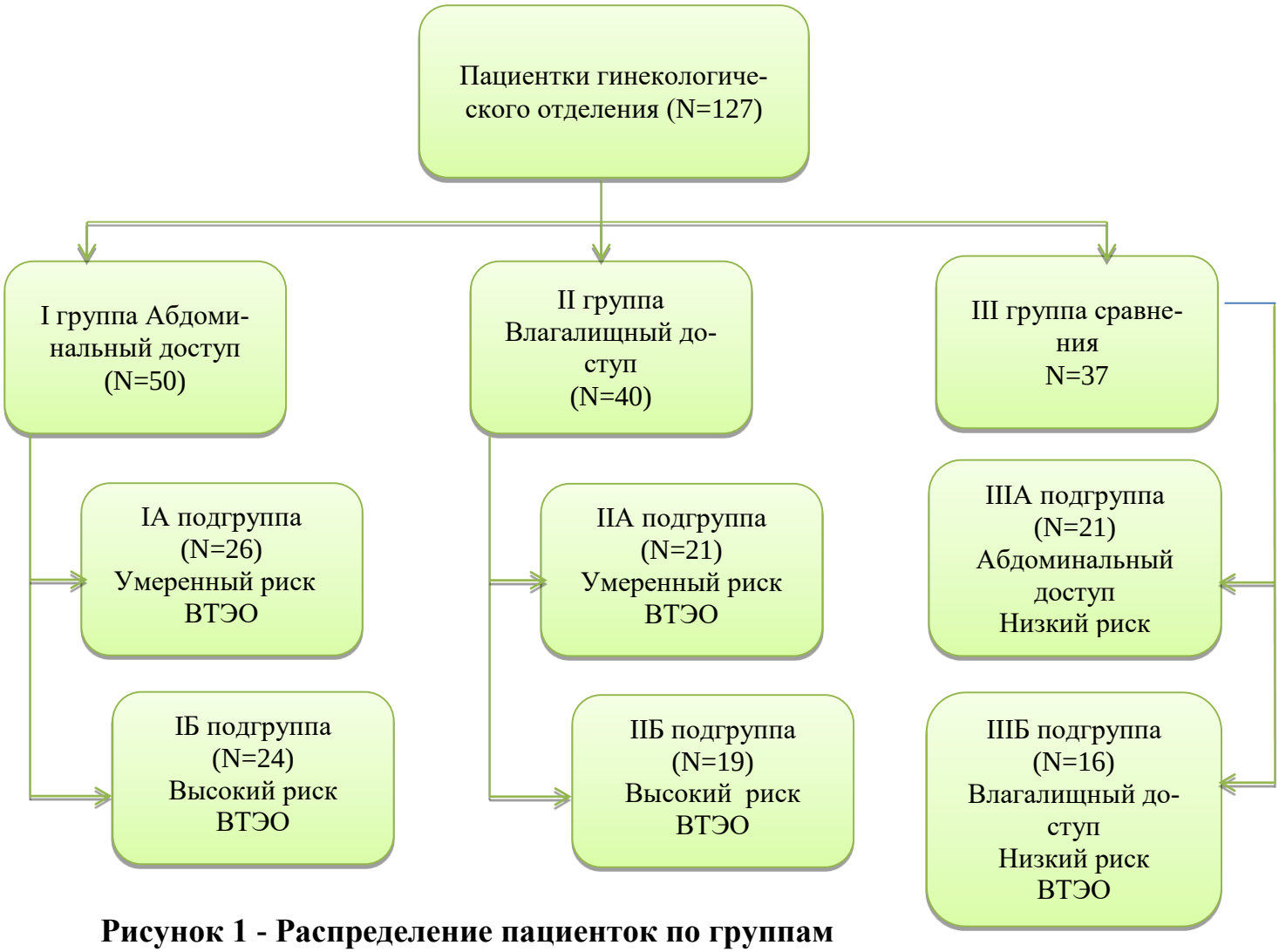


Рисунок 1 - Распределение пациенток по группам

Критерием включения являлась оценка суммы баллов клинического риска развития ВТЭО по шкале Caprini.

2.2 Методы исследования

При обследовании женщин использовались следующие методы:

1. Клинические:
   - Оценка антропометрических данных;
   - Сбор анамнез;
   - Оценка пациенток по шкале Caprini;
   - клинические пробы.
2. Лабораторные:
   - Группа крови, фенотип, RW;
   - Вирусы гепатитов В и С;
   - Клинический анализ крови;
   - Биохимический анализ крови;
   - Оценка состояния системы гемостаза:

     Коагулограмма;

     Тромбодинамика;

     Тромбоэластометрия;

     Анти-Ха фактор.
3. Инструментальные:
   - Ультразвуковое исследование органов малого таза;
   - Определение сфинктерной недостаточности (пациентки 2 группы);
   - Ультразвуковая допплерография (УЗДГ) сосудов конечностей;
   - Офисная гистероскопия, применение низкочастотного ультразвука (пациенткам 2 группы, которым была выполнена срединная кольпоррафия);
   - Эхокардиография (ЭхоКГ) и электрокардиография (ЭКГ) (амбулаторно);
   - Рентгенография (амбулаторно).
4. Статистические методы обработки материала.

Пациенты, участвовавшие в исследовании, дали информированное согласие на проведение исследований и использование персонифицированных данных. Информированное согласие и протокол исследования были одобрены Локальным Независимым Этическим Комитетом (ЛНЭК).

Комитет по этике биомедицинских исследований при ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» Минздрава Московской области пройден 08.04.2015г, выписка из протокола №74.

2.2.1. Клинические методы исследования

Клинический метод включал сбор общего и гинекологического анамнеза, общее объективное исследование и гинекологическое исследование. Антропометрическое исследование заключалось в измерении роста и веса женщин с последующим расчетом индекса массы тела.

Подробнейший сбор анамнеза включал жалобы основного заболевания (причины, длительность), сведения о предшествующей жизни (особенности менструальной и репродуктивной функции) и перенесенных заболеваниях *(anamnesis vitae),* динамики развития настоящего заболевания *(anamnesis morbi).*

Особое внимание обращали на наличие в анамнезе заболеваний с высоким риском ВТЭО, представляющих: варикозное расширение вен, тромбоэмболические осложнения в анамнезе, злокачественные новообразования, остаточные явления перенесенного ранее тромбофлебита, повторные оперативные вмешательства, постгеморрагическую анемию, заболевания сердечно – сосудистой системы (особенно декомпенсированные), ожирение, сахарный диабет, применение гормональных препаратов, травматичность операций, а также пожилой возраст.

Общее объективное исследование включало общий осмотр, оценку соматического статуса. Для необследованных пациентов проводились консультации флеболога, при необходимости ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей; кардиолога, при необходимости ЭКГ, Эхо-кг; эндокринолога – коррекция лечения.

Каждой пациентке были проведены осмотр наружных половых органов, влагалищное и ректовагинальное бимануальное исследование, осмотр шейки матки при помощи зеркал.

В до- и послеоперационном периодах для выявления проходимости вен и наличия тромбов проводились клинические пробы, которые позволяют на ранних стадиях диагностировать тромбоз/тромбофлебит глубоких вен бедра:

1) Манжеточная проба. Последовательно накладывается манжетка тонометра на голени, затем на бедре и создается давление до появления болевых ощущений. Нормальными значениями считают 140 мм рт. ст. и выше на голенях и 180 мм рт. ст. и выше на бедрах. Асимметрия полученных значений на левой и правой голени /бедре и их отрицательная динамика при последующем измерении (снижение цифр создаваемого давления по достижении болевого порога по сравнению с исходным) имеют большое прогностическое значение.
2) Измерение объема голеней и бедер. Одним из признаков тромбофлебита глубоких вен голени и бедра является одностороннее увеличение объема конечности (отек).
3) Появление болезненности при сжатии голени в переднезаднем направлении может свидетельствовать о наличии тромбофлебита глубоких вен.
4) Тыльное сгибание стоп (потягивание больной «носков на себя»). Появление болезненности в области икроножных мышц и подколенной ямке может свидетельствовать о наличии тромбофлебита глубоких вен.

2.2.2. Лабораторные методы исследования

У всех пациенток до оперативного вмешательства брали кровь на группу крови, фенотип, RW, ВИЧ, гепатиты В, С.

Клинический анализ крови (гемоглобин, гематокрит, лейкоциты, лейкоцитарная формула, эритроциты, тромбоциты, СОЭ) проводился по общепринятой методике на автоматическом гематологическом анализаторе MEK 8222 Nihon Kohden.

Биохимическое исследование крови (общий белок, глюкоза, креатинин, мочевина, ионы (Na^+, K^+, Cl^-), АЛАТ, АСАТ, ЛДГ, ГГТ, С-реактивный белок, холестирин, Ферритин, α-1-гликопротеид, α-1-антитрипсин) проводилось на биохимическом анализаторе “OLYMPUS-AU-400”.

Исследование системы гемостаза

Тесты системы гемостаза, которые используются в лаборатории на данный момент, условно можно разделить на:

- «локальные» тесты, результаты которых позволяют охарактеризовать состояние отдельных факторов или звеньев системы гемостаза: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ (APTT)), фибриноген (Fbg), протромбиновый индекс (ПТИ (PT%), протромбиновое времени (PT), международное нормализованное отношение (МНО), антитромбин III (AT III), Д-димер (INN DDi)). Определение показателя антиХа активности гепарина с целью оценки эффективности антикоагулянтной терапии. Эти исследования проводились по общепринятой методике на автоматизированном коагулогическом анализаторе CS-2000i, Sysmex Corporation;
- «глобальные» тесты, результаты которых позволяют оценить работу системы гемостаза в целом.

Тромбоэластометрия. Данный метод основан на графической регистрации изменений вязкости и упругоэластических свойств крови в процессе образования фибринового сгустка, что отображает кинетику всех стадий формирования тромба, его стабильность и плотность, а также процесс фибринолиза.

Исследование проводилось на приборе ROTEM с использованием тестов inTem (внутренний путь свертывания), ex-Tem (внешний путь свертывания) и hepTem (с гепариназой) на цельной крови с цитратом.

1. ex-Tem - взаимодействие всех факторов и модуляторов в цельной крови по внешнему пути

2. inTem – плазматическая коагуляция, полимеризация фибрина, функция тромбоцитов, детекция таких ингибиторов, как гепарин, гирудин и др.

3. hepTem – детекция гепарина (и аналогичных антикоагулянтов), детекция нарушений гемостаза на фоне антикоагуляньной терапии

Основные параметры:

- CT (время коагуляции) - общая активность коагуляционной системы
- CFT (время образования сгустка) и альфа-угол (начальная скорость образования сгустка) – оценка функции тромбоцитов, действия фактора XIII, полимеризации фибрина, активности гепарина
- MA (или MCF) – качество сгустка, оценка его механических свойств
- α -угол – скорость фибринолиза

Пациенткам 1 и 2 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).

Тест тромбодинамики (ТД). Для ранней диагностики нарушений системы свертывания крови, выявления рисков кровоточивости и тромбообразования, разработан новый глобальный метод оценки гемостаза, основанный на принципе регистрации роста фибринового сгустка в реальном времени. С одинаково высокой чувствительностью он позволяет выявлять нарушения системы свертывания крови, как гипо-, так и гиперкоагуляцию.

Базируясь на литературных данных об использовании метода тромбодинамики для мониторинга НМГ (метод под ред. Шулутко), нами была проведена оценка проводимой терапии для гинекологических больных 1 и 2 группы на основе показателей теста.

Основные параметры теста тромбодинамики:

- **Tlag (мин) Лаг-тайм** – время, которое проходит от момента контакта плазмы с активирующей поверхностью и до непосредственного начала роста сгустка. Характеризует начальную фазу формирования сгустка. Параметр чувствителен к состоянию факторов внешнего пути свертывания.

- **V (мкм/мин)** – скорость роста сгустка-средняя скорость роста сгустка, рассчитанная на интервале 15-25 минут после начала роста. Если из-за интенсивного образования спонтанных сгустков параметр V не может быть рассчитан в указанном интервале, то он рассчитывается на 5-минутном интервале, предшествующем началу образования спонтанных сгустков – [Tsp-5мин., Tsp]. Характеризует центральную фазу формирования сгустка – распространение свертывания. Чувствителен к состоянию внутреннего пути свертывания, к концентрации факторов VIII, IX, XI, V, X, тромбина и к концентрации микровезикул в плазме крови.
- **Tsp (мин) –** время появления спонтанных сгустков в объеме плазмы, изначально не контактирующем со вставкой активатором. Характеризует собственный прокоагулянтный потенциал плазмы.

Дополнительные параметры теста тромбодинамики:

- **Vi (мкм/мин) –** начальная скорость роста сгустка-средняя скорость роста сгустка, рассчитанная на интервале 2-6минут после начала роста сгустка.
- **Vst (мкм/мин) –** стационарная скорость роста сгустка – средняя скорость роста сгустка, рассчитанная на интервале 15-25 минут после начала роста сгустка. В случае отсутствия спонтанных сгустков Vst совпадает со скоростьюV. При интенсивном образовании спонтанных сгустков Vst не рассчитывается.
- **Cs (мкм) -** размер фибринового сгустка через 30 минут, после контакта плазмы со вставкой – активатором. Интегральная характеристика работы плазменного звена свертывания.
- **D (усл. ед.) -** плотность сгустка. Оптический показатель, равный интенсивности рассеяния света фибриновым сгустком, пропорционален плотности фибриновой сети. Характеризует плотность образовавшегося фибринового сгустка и его структуру. Зависит от концентрации фибриногена в совокупности с активностью фактора XIII.

Исследование тромбодинамики по общепринятой методике выполнялось на регистраторе тромбодинамики, ООО «ГемаКор».

Для определения эффекта НМГ пациенткам обеих 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 день.

2.2.3. Инструментальные методы исследования

1. Ультразвуковое исследование органов малого таза.

Ультразвуковой метод исследования органов малого таза проводился всем пациенткам, поступившим на оперативное вмешательство на ультразвуковом аппарате ACCUVIX V-20 MEDISON. Проводилось трансабдоминальное и влагалищное исследование тела и шейки матки, придатков, оценка анатомии и состояния мышц тазового дна и смежных органов, а также выявление сфинктерной недостаточности, мочевого пузыря.

Для выявления сфинктерной недостаточности проводилось измерение ширины просвета уретры и сфинктера мочевого пузыря, толщины сфинктера мочевого пузыря и его соотношение с площадью его просвета (проводилось пациенткам 2 группы).

2. Ультразвуковая допплерография (УЗДГ) сосудов конечностей.

Для необследованных пациенток проводилась УЗДГ, которая позволяет провести количественную и качественную оценку кровотока в артериях и венах ног, выявить бессимптомные начальные поражения сосудов, выявить сегменты сужения артерий (стенозы) их размеры, определить наличие варикозной болезни, выявить наличие тромба в сосудах, обнаружить сосудистую патологию (атеросклеротические бляшки) и другие.

3. Офисная гистероскопия и применение низкочастотного ультразвука.

Пациенткам 2 группы, которым проводилось оперативное лечение в объеме срединной кольпоррафии (операция Нейгебауэра-Лефора) для исключения патологии тела и шейки матки проводилась офисная гистероскопия. Также в качестве

предоперационной подготовки применялся низкочастотный ультразвук при наличии у пациенток декубитальных язв.

2.3. Статистическая обработка результатов

Анализ и статистическую обработку цифрового материала проводили с использованием стандартных компьютерных программ. Все полученные данные анализировались на персональном компьютере с помощью программ Microsoft Excel – 2010, SPSS v.18 for Windows. Сведения о пациентках, включая анамнестические и катамнестические данные, полученные результаты лабораторных и ультразвуковых методов исследования были закодированы и введены в базу данных. Анализировались только количественные и качественные параметры.

Все количественные параметры (результаты измерений) были проверены на соответствие нормальному распределению (с помощью критерия Шапиро-Уилка, где предполагалось, что исследуемое распределение не отличается от нормального распределения (нулевая гипотеза – что распределения одинаковые). При полученном $p<0,05$ нулевую гипотезу отвергали, считали, что исследуемое распределение отличалось от нормального. Для количественных показателей были рассчитаны: среднее значение (M), стандартное отклонение (δ), ошибка среднего (m), медиана (Me), 95% доверительный интервал и интерквантильный размах (Q_1— Q_3).

Числовые параметры, имеющие нормальное распределение, представлены в формате M ± m, где M – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего значения, или M ± SD , где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение. Параметры, имеющие распределение отличное от нормального, представлены в формате Me (Q_1— Q_3), Me – медиана, а Q_1 и Q_3 верхний и нижний квартили.

Качественные показатели (заключения, диагнозы и др.) были закодированы условными символами, их подсчёт представлен в абсолютных и относительных величинах (%). В основу математической обработки материала были положены как параметрические методы (t – критерий Стьюдента для нормально распределенных

показателей), так и непараметрические методы прикладной математической статистики (U – критерий Манна-Уитни, Уилкоксона, Колмогорова-Смирнова), которые позволяют оценить степень различия даже при малой численности групп, и не предполагают нормального распределения параметров.

Для нахождения различий между качественными показателями использовали метод Хи-квадрат ($\chi 2$) с поправкой Йетса на непрерывность, для вычисления, которого прибегали к построению «сетки 2х2» и «3х2», а также точный критерий Фишера для малых выборок.

Статистически значимыми считались отличия при $p<0,05$ (95%-й уровень значимости) и при $p<0,01$ (99%-й уровень значимости). Связь между изучаемыми параметрами определяли с помощью корреляционного анализа Пирсона (r) и Спирмена (R) с последующим установлением его значимости по критерию t. При этом считали умеренной зависимостью коэффициент корреляции от 0,3 до 0,7; сильной – более 0,7.

Кроме того, полученные данные были изучены с использованием ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic-функциональные характеристики приёмника), ROC-кривая (англ. receiver operating characteristic, операционная характеристика приёмника) — график, позволяет оценить качество бинарной классификации, отображает зависимость доли верных положительных классификаций от доли ложных положительных классификаций при варьировании порога решающего правила. ROC-кривая также известна как кривая ошибок. Анализ классификаций с использованием ROC-кривых называется ROC-анализом.

Количественную интерпретацию ROC даёт показатель AUC (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, а значение 0,5 показывает непригодность выбранного метода классификации (соответствует случайным допущениям).

ГЛАВА 3. ПРИНЦИПЫ ФОРМИРОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ГРУПП РИСКА ВТЭО

3.1 Клиническая характеристика пациенток

В исследование были включены 127 пациенток в возрасте от 20 до 77 лет, поступившие на плановые гинекологические операции, которые в соответствии со шкалой Caprini, имели низкий, умеренный и высокий риск развития послеоперационных ВТЭО после абдоминальных и влагалищных операций. Возрастной состав пациенток представлен в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, 49 (38,6 %) пациенток были в возрасте до 40 лет, 48 (37,8 %) пациенток в возрасте от 40 до 60 лет; старше 60 лет было 30 (23,6 %) пациенток. Средний возраст пациенток 46 лет, однако во 2 группе преобладали женщины в возрасте от 50 до 80 лет (33 из 40, т.е 82,5%).

Таблица 1 – Распределение пациенток в группах по возрасту

Группы	**Возраст пациенток**											
	20-30		**31-40**		**41-50**		**51-60**		**61-70**		**71-80**	
	Абс	%	**Абс**	%	**Абс**	%	**Абс**	%	**Абс**	%	**Абс**	%
I группа (N=50)	**2**	4	**9**	7,1	**25**	19,7	**11**	8,6	**2**	4	**1**	2
IA подгруппа (N= 26)	**2**	7,7	**7**	27	**13**	50	**2**	7,7	**1**	3,8	**1**	3,8
IБ подгруппа (N=24)	-	-	**2**	8,3	**12**	50	**8**	33,3	**1**	4,2	**1**	4,2
II группа (N=40)	**0**	0	**1**	2,5	**6**	15	**6**	15	**17**	42,5	**10**	25
IIA подгруппа (N=21)	-	-	**1**	4,8	**6**	28,6	**3**	14,3	**6**	28,6	**5**	23,8
IIБ подгруппа (N=19)	-	-	-	-	-	-	**3**	15,8	**11**	57,9	**5**	26,3
III группа сравнения (N=37)	**4**	10, 8	**33**	89,2	-	-	-	-	-	-	-	-
IIIA подгруппа (N=21)	**4**	19	**17**	81	-	-	-	-	-	-	-	-
IIIБ подгруппа (N=16)	-	-	**16**	100	-	-	-	-	-	-	-	-
Всего (N=127)	**6**		**43**		**31**		**17**		**19**		**11**	

По массо-ростовым показателям женщины распределились следующим образом: средний рост пациенток составил 165 см, минимальный рост 150 см, максимальный – 179 см.

Минимальный вес 48 кг, максимальный – 122 кг средний вес пациенток составил 74 кг.

Для каждой пациентки был рассчитан индекс массы тела (ИМТ). По данному параметру пациентки распределились следующим образом: ИМТ менее 18,5 у 4 пациенток (3,1 %), от 18,5 до 25 – у 39 пациенток (30,7%), от 25 до 30 у 43 пациенток (33,9%), от 30 до 35 – у 31 пациенток (24,4 %) и более 35 – у 10 пациенток (7,9%). Таким образом, больше чем у половины больных (84 (66,1%)) отмечено нарушение жирового обмена.

Из экстрагенитальных заболеваний больные страдали варикозной болезнью, которая в 1 группе выявлена у 35 пациенток (70%), из них в IБ подгруппе у 19 (73%), в IА подгруппе у 16 (61,5%). Во II группе варикозное расширение вен встречалось у 25 пациенток (62,5%): у 15 (78,9%) во IIБ подгруппе и у 10 (47,6%) в IIА подгруппе.

Варикозное расширение вен параметрия выявлено у 3 пациенток (12,5%) только IБ подгруппы.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) имелась во II группе у 16 пациенток (40%): у 4 (19%) IIА подгруппы и у 12 (63,2%) IIБ подгруппы. В I группе ИБС имелась у 3 пациенток (6%): 1 (3,8%) в IА подгруппе и 2 (8,3%) в IБ подгруппе.

Диффузный кардиосклероз диагностирован во II группе у 11 пациенток (27,5%): 4 (19%) и 7 пациенток (36,8%) в подгруппах IIА и IIБ соответственно, а в I группе у 3 пациенток (6%): 1 (3,8%) в IА подгруппе и 2 (8,3%) в IБ подгруппе.

Сердечная недостаточность встречалась у 1 (3,8%) пациентки IА подгруппы и у 1 пациентки (5,3 %) IIБ подгруппы.

Нарушение ритма сердца отмечено во II группе у 10 пациенток (25%): 4 (19%) в IIА подгруппе и 6 (31,6%) в IIБ подгруппе, а в I группе у 5 пациенток (10%): 2 (7,7%) в IА подгруппе и 3 (12,5%) в IБ подгруппе.

Гипертоническая болезнь в I группе имелась у 14 пациенток (28%): 4 (15,4%) из IA подгруппы и 10 (41,6%) из IБ подгруппы. Во II группе у 13 пациенток (32,5%): 4 (19%) в IIA подгруппе и 9 (47,4%) в IIБ подгруппе.

Артериальная гипертензия диагностирована у 4 пациенток (8%) в I группе: 1(3,8%) в IA подгруппе и 3 (12,5%) в IБ подгруппе. Во II группе это заболевание встречалось у 10 пациенток (25%): 5 (23,8%) в IIA подгруппе и 5 (26,3%) в IIБ подгруппе.

В первой группе обращает на себя внимание наличие анемии, которая выявлена у 21 пациентки (42%) 1 группы: 12 (46,2%) в IA подгруппе и 9 (37,5%) в IБ подгруппе, во II группе анемия встречалась у 9 пациенток (22,5%): 4 (19%) в IIA подгруппе и 5 (26,3%) во IIБ подгруппе. В III группе анемия выявлена у 9 пациенток (42,9%) из подгруппы IIIA.

Следует отметить, что у пациенток всех групп имелось ожирение. В I группе ожирение 1 степени имели 14 пациенток (28%), 2-3 степень ожирения была у 4 пациенток (8%). Во II группе ожирение 1 степени имелось у 11 пациенток, 2-3 степени у 6 пациенток (15%). В III группе у 6 пациенток (43,2 %) имелось ожирение 1 степени.

Сахарный диабет выявлен у 4 (8%) пациенток I группы и у 4 (10%) пациенток II группы.

Заболевания ЖКТ встречались в I группе у 14 (28%) пациенток, а во II группе у 13 (32,5%) пациенток.

Таким образом, среди значимых факторов риска наиболее частыми являлись заболевания сердечно-сосудистой системы, которые преобладали во второй группе у пациенток пожилого возраста.

Структура экстрагенитальных заболеваний представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Структура экстрагенитальных заболеваний

Экстрагенитальная патология	I группа (N=50)		II группа (N=40)		III группа (N=37)		Всего (N=127)	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Варикозное расширение вен нижних конечностей	**35**	70	**25**	62,5	**-**	-	**60**	47,2
Хроническая венозная недостаточность	**8**	16	**10**	25	**-**	-	**18**	14,2
Варикоз параметриев, ТЭЛА, Острый тромбофлебит в анамнезе	**3**	6	**-**	-	**-**	-	**3**	2,36
ИБС	**3**	6	**16**	40	**-**	-	**19**	14,9
Диффузный кардиосклероз	**3**	6	**11**	27,5	**-**	-	**14**	11
Сердечная недостаточность	**1**	2	**1**	2,5	**-**	-	**2**	1,57
Нарушение ритма сердца	**5**	10	**10**	25	**-**	-	**15**	11,8
Гипертоническая болезнь	**14**	28	**13**	32,5	**-**	-	**27**	21,2
Артериальная гипертензия	**4**	8	**10**	25	**-**	-	**14**	11
Инфаркт (в анамнезе)	**-**	-	**1**	2	**-**	-	**1**	0,79
Анемия	**21**	42	**9**	22,5	**9**	24,3	**39**	30,7
Тромбофилия	**1**	2	**-**	-	**-**	-	**1**	0,8
Сахарный диабет	**4**	8	**4**	10	**-**	-	**8**	6,3
Ожирение 1ст	**14**	28	**11**	27,5	**6**	43,2	**31**	24,4
2-3ст	**4**	8	**6**	15	**-**	-	**10**	7,9
Хронические заболевания ЖКТ (хронический гастрит, панкреатит, холецистит, язвенная болезнь 12 кишки)	**14**	28	**23**	32.5	**-**	-	**27**	21,2
Злокачественные новообразования	**2**	4	**1**	2,5	**-**	-	**3**	2,4
Заболевания почек и мочевыделительной системы (МКБ, пиелонефрит, нефроптоз)	**1**	2	**5**	12,5	**-**	-	**6**	4,7
Неврологические заболевания (остаточные явления ОНМК, дисциркуляторная энцефалопатия, цефалгия)	**1**	2	**3**	7,5	**-**	-	**4**	3,1
Заболевания органов дыхания(бронхит, бронхиальная астма, пневмоторакс)	**3**	6	**-**	-	**-**	-	**3**	2,36
Заболевания костно-мышечной системы (миастения, гонартроз, остехондроз)	**2**	4	**5**	12,5	**-**	-	**7**	5,5
Аллергические реакции (лекарственная и пищевая)	**11**	22	**2**	5	**4**	10,8	**17**	13,4
Заболевания щитовидной железы (узловой зоб, гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит)	**1**	2	**5**	12,5	**-**	-	**6**	4,7

*частота случаев не совпадает с числом больных из-за сочетания патологии

Значимым фактором риска также являются объем и техника операций, перенесенных пациентками в анамнезе. Наибольшее число общехирургических операций проведено по поводу заболеваний сердечно-сосудистой системы: флебэктомия у 12 пациенток (24%) I группы у 14 пациенток (35%) II группы. Тромбэктомия у 1 пациентки (2%) I группы. Пликация нижней полой вены проведена только у 1 пациентки (2%). Операция на сердце имелась у 3 пациенток (6%) 1 группы и у 3 пациенток (7,5%) II группы. Подробнее распределение объема общехирургических операций представлен в таблице 3.

Таблица 3 – Общехирургические операции у обследованных женщин

Операции	**I группа (N=50)**		**II группа (N=40)**		**IIIгруппа сравнения (N=37)**		**Всего (N=127)**	
	Абс	**%**	**Абс**	**%**	**Абс**	**%**	**Абс**	**%**
Флебэктомия	12	24	14	35	-		26	20,5
Тромбэктомия	1	2			-		1	0,79
Пликация нижней полой вены Имплантация кава-фильтра	1	2					1	0,79
Операции на сердце	3	6	3	7,5	-		6	4,72
Ампутация 1 нижней конечности до нижней трети бедра	1	2					1	0,79
Аппендэктомия	3	6	6	15	-	-	9	7,1
Холецистэктомия	-	-	4	10	-	-	4	3,15
Миниторакотомия, биопсия и плеврэктомия справа	1	2					1	0,79
Мастэктомия	1	2	1	2,5	-	-	2	1,6

Объем оперативного вмешательства по поводу гинекологических заболеваний был следующий: 1 (0,8%) экстирпация матки, 2 (1,6%) надвлагалищные ампутации матки, 3 (2,4%) пангистерэктомии, 1(0,8%) миомэктомия, 7 (5,5%) тубэктомий (2

лапароскопии (LS) и 5 лапаротомии (LT)), 3 (2,7%) резекции яичника, 1 (0,8%) овариоэктомия, 1 влагалищная экстирпация матки, 1 кольпоперинеолеваторопластика. У 11 (8,7%) пациенток в анамнезе имелось кесарево сечение. Данные гинекологическим заболеваниям представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Гинекологические заболевания у обследованных женщин (по данным анамнеза)

Гинекологические заболевания (анамнез)	**Абс**	**%**
Миома матки	7	5,5
Гиперплазия эндометрия	2	1,6
Кисты яичников	4	3,15
Сальпингоофорит	1	0,8
Пролапс гениталий	3	2,36
Внематочная беременность	2	1,6

Средний возраст менархе составил 13 лет (квартили 12 и 14 лет). Минимальный возраст менархе – 10 лет, максимальный – 16 лет. Возраст начала половой жизни в среднем составил 19 лет, при этом минимальный возраст – 16 лет.

Были проанализированы параметры менструальной и репродуктивной функции пациенток до оперативного вмешательства. В III группе все 37 (100%) пациенток были репродуктивного возраста, в I группе 41 (81%), во II группе 5 (12,5%) пациенток имели менструацию. Менопауза отмечена у 35 (87,5%) пациенток II группы и у 9 (18%) I группе.

Из таблицы 5 видно, что у 108 (85%) пациенток в анамнезе были роды, у 67 (52,8%) из них повторные. У 19 пациенток (15%) родов не было.

Таблица 5 – Репродуктивная функция у обследованных женщин

Группы	Нерожавшие		1 роды		2 родов		3 родов и более	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
I группа (N=50)	**3**	6	**21**	42	**21**	42	**5**	10
IA (N=26)	**2**		**13**		**9**		**1**	
IБ (N=24)	**1**		**8**		**11**		**4**	
II группа (N=40)	**1**	2,5	**7**	17,5	**27**	67,5	**5**	12,5
II А (N=21)	**1**	4,8	**5**	23,8	**13**	61,9	**2**	9,5
II Б (N=19)	**-**	-	**2**	10,5	**14**	73,7	**3**	15,8
III группа сравнения (N=37)	**15**	40,5	**13**	35,1	**8**	21,6	**1**	2,7
III А(N= 21)	**15**	71,4	**8**	38,1	**8**	38,1	**1**	4,8
III Б (N=16)	**-**	-	**5**		**-**	-	**-**	-
Всего (N=127)	**19**	15	**41**	32,3	**56**	44,1	**11**	8,7

До поступления в гинекологическое отделение 16 пациенток (32%) из I группы с целью контрацепции применяли гормонотерапию, у двоих были внутриматочные контрацептивы (ВМК). Во II группе 2 пациентки (5%) применяли гормонотерапию для лечения климактерических нарушений.

Таким образом, проанализировав анамнез пациенток, можно сделать вывод о том, что общесоматические заболевания могут быть одним из факторов риска ВТЭО.

Наиболее частым заболеванием при поступлении в стационар являлась миома матки, обнаруженная у 71 (55,9%) пациентки: 36 (72%) в I группе, 12 (30%) во второй группе, 23 (62,6%) в III группе. У 49 (38,6%) пациенток выявлен пролапс гениталий: 9 (18%) в I группе, 33 (82,5%) во II группе, 7 (18,9%) в III группе. Недержание мочи встречалось у 19 пациенток (15%) II группы. Тяжелые формы пролапса гениталий, осложненные цисто-, ректо-, энтероцеле 3 степени, стрессовой и смешанной формами недержания 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.

У 14 (28%) пациенток I группы оперативное вмешательство было повторным: 8 (16%) пациенткам предстояло второе вхождение в брюшную полость, 4 пациенткам (8%) третье и 2 пациенткам (4%) четвертое.

Таблица 6 – Гинекологические заболевания у обследованных женщин (при поступлении)

Количество наблюдений	I группа (N=50)				II группа (N=40)				III группа сравнения (N=37)			
	IА подгруппа (N=26)		IБ подгруппа (N=24)		IIА подгруппа (N=21)		IIБ подгруппа (N=19)		IIIА подгруппа (N=21)		IIIБ подгруппа (N=16)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Миома матки	**18**	69,2	**18**	75	**2**	9,5	**10**	52,6	**21**	**100**	**2**	**12,5**
Гиперплазия эндометрия (полип)	**1**	3,8	**1**	4,2	**2**	9,5	-	-				
Аденомиоз	**7**	26,9	**7**	29,2	**5**	23,8	-	-				
Панметрит	-	-	**4**	16,7	-	-	-	-				
Патология шейки матки	**6**	23,1	**8**	33,3	**3**	14,3	**4**	21,1			**7**	**43,8**
Кисты яичников	**5**	19,2	**9**	37,5	-	-	-	-	-	-	-	-
ТОО	**4**	15,4	**3**	12,5	-	-	-	-	-	-	-	-
Пролапс гениталий	**5**	19,2	**4**	16,7	**15**	71,4	**18**	94,7			**7**	**43,8**
Цистоцеле	**2**	7,7	**3**	12,5	**13**	61,9	**14**	73,7			**7**	**43,8**
Ректоцеле	**2**	7,7	**2**	8,3	**15**	71,4	**18**	94,7			**7**	**43,8**
Неполное выпадение матки	**1**	3,8	**1**	4,2	**6**	28,6	**10**	52,6				
Полное выпадение матки	-		-		**2**	9,5	**2**	10,5				
Сальпингоофорит	**2**	7,7	**1**	4,2	-	-	-	-				
Гидросальпинксы	**3**	11,5	**1**	4,2	-	-	-	-				
Пиосальпикс	**1**	3,8	**1**	4,2	-	-	-	-				
Недержание мочи	-		-		**7**	33,3	**12**	63,2				
Декубитальная язва	-		-		**2**	9,5	**5**	26,3				
Фиброма ректовагинального пространства	-		-		-		**1**	5,3				

Примечание: * частота случаев не совпадает с числом больных из-за сочетания патологии**.**

Таким образом, одним из факторов риска ВТЭО могут быть как общесоматические заболевания, так и объем, техника, а также доступ (абдоминальный или влагалищный) операции.

3.2. Критерии оценки факторов риска у исследуемых больных (шкала Caprini)

Для определения риска развития ВТЭО у пациентов использовалась шкала Caprini. Шкала Caprini рекомендована Американской коллегией торакальных врачей по профилактике ВТЭО в 2012 году (таблица 7).

Таблица 7 – Модель оценки риска Caprini (ACCP 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.)
Варикозные вены	Злокачественные опухоли	Мутация протромбина 20210A	
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			

Учитывая весь спектр индивидуальных факторов, таких как возраст, имеющаяся сопутствующая патология, а также особенности методики оперативного лечения, все пациенты, вошедшие в исследование, имели умеренный и высокий риск развития ВТЭО по шкале Caprini. 3 группа сравнения имела низкий риск развития ВТЭО.

В обеих группах большая часть пациенток имела умеренный риск тромбоэмболических осложнений. В I группе умеренный риск ВТЭО имели 26 пациенток (52%), а во II группе - 21 пациентка (52,5%). Высокий риск ВТЭО в I группе имели 24 пациентки (48%), а во II группе - 19 пациенток (47,5%). В III группе сравнения 37(100%) пациенток имели низкий риск ВТЭО (табл. 8).

Таблица 8 – Распределение групп риска по шкале Caprini

Группа	Низкий риск ВТЭО		Умеренный риск ВТЭО		Высокий риск ВТЭО	
	Абс	%	**Абс**	%	**Абс**	%
I (N=50)			**26**	52	**24**	48
II (N=40)			**21**	52,5	**19**	47,5
III (N=37)	**37**	100				
Всего	**37**	29,1	**47**	37	**43**	33,9

В таблице 9 представлена сумма баллов: у пациенток с высоким риском ВТЭО составила от 5 до 9 баллов, при с умеренном риске 3- 4 балла, а в группе сравнения с низким риском ВТЭО - 2 балла.

Пациентки III группы достоверно отличались по риску ВТЭО ($p<0,05$).

Таблица 9 – Оценка рисков по шкале Caprini пациенток I, II и III групп

Группа	Среднее	Медиана	Min	Max	Нижний Квартиль	Верхний квартиль	Стандартное отклонение	P
I(N=50)	5,14	5	3	9	4	6	1,77	0,25
II(N=40)	4,80	4	3	8	4	6	1,40	0,22
III(N=37)	1,92	2	1	2	2	2	0,28	0,05

По шкале Caprini для пациенток I группы наиболее частыми факторами риска (1балл) стали возраст 41-60 лет, ИМТ, варикозное расширения вен, беременность и послеродовый период, прием оральных контрацептивов или ЗГТ, заболевания легких.

Факторы риска (2 балла): возраст 61-74, полостная операция >45 мин, LS>45мин, злокачественные образования.

Факторы риска (3 балла): возраст > 74 лет, ВТЭ в анамнезе, тромбофилии.

По возрасту в IA подгруппе 16 (61,5%) женщин вошли в возрастную группу 41-60лет и 1(3,85%) пациентка в группу 61-74 лет.

В IБ подгруппе 20(83,3%) пациенток вошли по возрасту в группу 41-60лет, 2 (8,3%) пациентки соответствовали возрасту 61-74 лет и 1(4,2%) пациентка относилась к возрастной группе>75лет.

По ИМТ >25 кг/м^2 в I Б подгруппе состояли 22 (91,6%) пациентки, в IA подгруппе - 15 (57,7%).

В соответствии с возрастом наиболее часто варикозные расширенные вены обнаружены у 19 (79,2%)пациенток IБ подгруппы и у 16 (61,5%) IA подгруппы.

2 (7,7%) пациентки из IA подгруппы были госпитализированы в послеродовом периоде.

Оральные контрацептивы или заместительную гормональную терапию применяли трое (12,5%) в IБ подгруппе и 13 (50%) в IA подгруппе.

Полостные операции продолжительностью более 45 мин были практически одинаковы по объему вмешательства (учитывались повторные операции): 17 операциЙ (65,4%) в IA подгруппе и 15 операций (62,5%) в IБ подгруппе. Также в IA подгруппе имелись LS операции продолжительностью более 45 мин у двух (7,7%).

Злокачественные новообразования выявлены только в IБ подгруппе у 2 (8,3%) пациенток.

ВТЭО в анамнезе имелись у 8 (33,3%) пациенток в IБ подгруппе.

Тромбофилия отмечена в IБ подгруппе у 1 (4,2%) женщин.

Факторы риска пациенток из I группы представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Факторы риска у женщин I группы по шкале Caprini

Факторы риска	**1А подгруппа (n=26)**		**1Б подгруппа (n=24)**	
	Абс	%	**Абс**	%
1 балл				
Возраст 41-60	**16**	61,5	**20**	83,3
ИМТ > 25	**16**	61,5	**22**	91,6
Варикозные вены	**16**	61,5	**19**	79,2
Беременность /послеродовый период	**2**	7,7		
Оральные контрацептивы или ЗГТ	**13**	50	**3**	12,5
Заболевание легких	**3**	11,5	**-**	-
2 балла				
Возраст 61-74	**1**	3,85	**2**	8,3
Полостная операция >45	**17**	65,4	**15**	62,5
Ls>45	**2**	7,7		
Злокачественные новообразования	**-**	-	**2**	8,3
3 балла				
Возраст >75	**-**	-	**1**	4,2
ВТЭО в анамнезе			**8**	33,3
Тромбофилия			**1**	4,2

По шкале Caprini для пациенток II группы наиболее частыми факторами риска (1балл) стали возраст 41-60 лет, ИМТ, варикозные расширенные вены.

Факторы риска (2 балла): возраст 61-74, полостная операция продолжительностью более 45 мин, LS операция продолжительностью более 45мин, злокачественные образования.

Факторы риска (3 балла): возраст старше 74 лет, ВТЭ в анамнезе.

По возрастному составу во IIА подгруппе 10 (47,6%) женщин вошли в группу 41-60лет, 7 (33,3%) пациенток были в возрасте 61-74 лет и 2 (9,5%) пациентки в возрасте старше 75лет.

Во IIБ подгруппе 4(21,1%) пациентки соответствовали по возрасту группе 41-60 лет, 12 (63,2%) пациенток - возрасту 61-74 лет и четверо (21,1%) были отнесены к возрастной подгруппе старше 75 лет.

ИМТ более 25 кг/м^2 в IIБ подгруппе имели 17 (89,5%) пациенток, во IIА подгруппе 15 (71,4%). В соответствии с возрастом наиболее часто с варикозное расширение вен отмечено: в II Б подгруппе у 15(78,9%), в IIА подгруппе у 10 (47,6%). В IIА подгруппе была 1 (4,8%) пациентка в послеродовом периоде.

Полостные операции продолжительностью более 45 мин были практически одинаковы по объему вмешательства: 5 (26,3%) операций из IIБ подгруппы и 4 (19%) из IIА. Также в IIБ подгруппе имелась лапароскопическая операция продолжительностью более 45 мин у 1 (5,3%) пациентки. Злокачественные новообразования в анамнезе отмечены только у 1 (5,3%) пациентки в IIБ подгруппе.

ВТЭО в анамнезе имелись у 10 (52,6%) пациенток в IIБ подгруппе. Факторы риска II группы представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Факторы риска по шкале Caprini у женщин II группы

Факторы риска	**IIА подгруппа (n=21)**		**IIБ подгруппа (n=19)**	
	абс	%	**абс**	**%**
1балл				
Возраст 41-60	**10**	47,6	**4**	21,1
ИМТ > 25	**15**	71,4	**17**	89,5
Варикозные вены	**10**	47,6	**15**	78,9
2балла				
Возраст 61-74	**7**	33,3	**12**	63,2
Полостная операция > 45 мин	**4**	19	**5**	26,3
Ls > 45мин			**1**	5,3
Злокачественные новообразования	**-**		**1**	5,3
3 балла				
Возраст старше 75	**2**	9,5	**4**	21,1
ВТЭО в анамнезе			**10**	52,6

В третью группу были включены 37 пациенток, имевших гинекологические заболевания, по поводу которых выполнялись оперативные вмешательства абдоминальным и влагалищным доступом.

Данную группу разделили по доступу оперативного вмешательства на 2 подгруппы: IIIА – абдоминальный доступ, ее составили 21 пациентка, IIIБ – влагалищный доступ, в нее вошли 16 пациенток.

Все пациентки данной группы были молодого возраста, без экстрагенитальных заболеваний и оперативных вмешательств в анамнезе. Однако у 9 (42,9%) пациенток IIIА подгруппы заболеванием имелась анемия.

По шкале Caprini для данных пациенток наиболее частым фактором риска (1балл) явился ИМТ > 25 (вошла только IIIБ подгруппа)

К факторам риска 2 балла отнесена предстоящая полостная операция продолжительностью более 45 мин.

При оценке по шкале Caprini суммарное количество баллов в IIIА подгруппе равнялось 2 баллам, которые были поставлены только за предстоящую полостную операцию продолжительностью >45мин.

В IIIБ подгруппе у 13(81,3%) пациенток суммарное количество баллов составило 2 балла. Эти пациентки имели ИМТ > 25кг/м^2 (1 балл) и 1 балл за предстоящую операцию и 3(18,8%) пациентки имели 1 балл только за предстоящую операцию.

По шкале Caprini суммарное количество баллов в III группе в среднем составило 2 балла, что достоверно($p<0,05$) отличало эту группу от I и II групп (таблица 9). Факторы риска III группы представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Факторы риска III группы по шкале Caprini

Факторы риска	**IIIА подгруппа (n=21)**		**IIIБ подгруппа (n=16)**	
	Абс	%	**Абс**	%
1балл				
ИМТ > 25	**-**	-	**13**	81,3
2балла				
Полостная операция >45	**21**	100	**-**	-

Таким образом, из 127 пациенток у 43 (33,8%) имели место сочетание таких факторов риска ВТЭО как возраст старше 41, ИМТ > 25, варикозное расширение вен, полостная операция (LT, LS), заболевания легких, злокачественные новообразования, послеродовый период, контрацепция, ВТЭО в анамнезе, тромбофилия, что составило > 5 баллов по шкале Caprini.

У 47 пациенток (37%) преобладали возраст старше 41, ИМТ > 25, полостная операция (LT, LS), злокачественные новообразования, контрацепция, ВТЭ в анамнезе, что составило 3-4 балла.

У 37 пациенток преобладали ИМТ > 25, полостная операция (LT), сумма баллов при этом составила 2 балла.

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

3.3 Хирургические факторы риска (предоперационная подготовка, операции, послеоперационное ведение)

3.3.1. Предоперационная подготовка

Эффективность основных этапов операции зависит от предоперационной подготовки, целью которой является снижение риска и предотвращение послеоперационных осложнений. Любое оперативное вмешательство, включая малоинвазивную операцию, связано с риском развития тромбоэмболических осложнений.

В наше исследование были включены 127 пациенток, профилактика ВТЭО у данных пациенток была комплексной и начата до операции, сразу после поступления в стационар. Для определения степени риска развития ВТЭО у каждой пациентки был тщательно собран анамнез, проведен ряд клинических, лабораторных и функциональных исследований, определен объем оперативного вмешательства.

Мы детально ознакомились с состоянием пациенток и провели подготовку, направленную если не на полную нормализацию всех функций, то на устранение наиболее опасных нарушений деятельности жизненно важных органов и систем.

У 61 % пациенток возраст колебался от 41 года до 77лет, они имели хронические экстрагенитальные заболевания, что потребовало консультации смежных специалистов (терапевта, эндокринолога).

Были проверены и при необходимости подобраны гипотензивные и антиаритмические средства, т.к. применение их вплоть до нормализации показателей АД и стабилизации сердечного ритма является одним из обязательных условий полноценной предоперационной подготовки. Пациенткам с сахарным диабетом проведена корригирующая лекарственная терапия и они своевременно переведены с пероральных противодиабетических препаратов на инсулин.

Предоперационная подготовка проводилась дифференцированно в зависимости от характера планируемого вмешательства. С целью предотвращения развития инфекции назначались антибактериальные препараты [25].

У 39 больных с миомой матки (30,7%) имелась железодефицитная анемия, в качестве предоперационной подготовки назначались препараты железа до восстановления уровня гемоглобина, а также одной пациентке (0,79%) с анемией тяжелой степени проводилась гемотрансфузия эритроцитарной массы. 7 (5,5%) пациенткам с тубоовариальными воспалительными образованиями проводилась массивная инфузионная терапия и антибиотикотерапия.

При подготовке к влагалищным операциям проводилась санация влагалища. При выпадении матки 23(18%) пациенткам провели расширенную кольпоскопию с прицельной биопсией и последующим гистологическим исследованием.

Перед операцией выполнялась медикаментозная подготовка для устранения психического напряжения, а также для нормализации сна.

Все пациентки независимо от группы риска носили компрессионные чулки, предназначенные для дозированной компрессии нижних конечностей. 25(19,7%)

пациенткам, имеющим в анамнезе хроническую венозную недостаточность (флебит, тромбоз, посттромбофлебит, посттромболтическая болезнь, постромбофлебитический синдром, трофические язвы нижних конечностей), применяли 2-3 класс компрессии.

При поступлении на оперативное вмешательство 8 (6,3%) пациенток принимали антикоагулянты непрямого действия. 3 (2,4%) пациенток принимали антагонисты витамина К в индивидуальных дозах. За 5 дней до хирургическое вмешательства пациентки переведены на антикоагулянты прямого действия. Ривароксабан получали 3 (2,4%) пациентки, дабигатрана этексилат - 1 (0,79%) пациентка, антикоагулянты прямого действия эноксапарин натрия принимала 1 (0,79%) пациентка (последнюю дозу НМГ вводили за 12ч. до предстоящего вмешательства).

3.3.2. Характеристика оперативного вмешательства в I группе пациенток

Значительной проблемой оперативной гинекологии считается развитие послеоперационного спаечного процесса в брюшной полости и полости малого таза [16, 31]. После открытых гинекологических операций больше 30 % больных в течение 10 лет госпитализируются повторно по поводу осложнений, вызванных спайками енток, имеющих оперативное вмешательство в течение предшествующих 5 лет, увеличивается в два раза [111]. При повторных операциях средняя продолжительность открытой операции на органах брюшной полости возрастает в три раза [71]. Увеличение количества операций ведет к социально-экономическим издержкам.

По данным Национального регистра госпитализаций в США (NIS), было проведено более 350 000 госпитализаций с целью рассечения спаек после гинекологических операций, что составляет около 1 миллиона койко-дней, стоимость лечения достигла 2,3 миллиарда долларов [119].

Операция пангистерэктомия представляла наибольший объем оперативного вмешательства у 18 (75%) пациенток из 1IБ подгруппы и у 7 (26,9%) пациенток из под-

группы IA. 4 (16,7%) пациенткам IБ подгруппы во время операции было произведено укрепление купола влагалища связочным аппаратом, а в IA подгруппе аналогичная операция была произведена 5 (19,2%) пациенткам.

Экстирпация матки произведена в подгруппе IA у 11 (42,3%) пациенток, а в IБ подгруппе - у 6 (25%) пациенток. 5 (19,2%) пациенткам из IA подгруппы была произведена миомэктомия и также 5 (19,2%) женщинам произведено удаление придатков. Данные представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Оперативные вмешательства, проведенные пациенткам I группы

Название операции	**Панги-стерэктомия**	**Экстирпация матки**	**Удаление придатков (аднексэктомия, тубэктомия, овариоэктомия)**	**Миомэктомия**	**Укрепление купола влагалища связочным аппаратом**
IA подгруппа (n=26) Абс	**7**	**11**	**5**	**5**	**5**
%	26,9	42,3	19,2	19,2	19,2
IБ подгруппа (n=24) Абс	**18**	**6**	**-**	**-**	**4**
%	75	25	-	-	16,7
Всего (n=50)	**25**	**17**	**5**	**5**	**9**
%	50	34	10	10	18

Интраоперационно проводилась санация полости малого таза, тщательный гемостаз, бережное обращение с тканями, применение противоспаечных барьеров и гемостатических губок. Губка обладает высоким профилем безопасности и эффективна у пациентов с высоким риском кровотечения [86], способствует гемостазу, сохранению ткани, предупреждает образование послеоперационных спаек. Компоненты, входящие в состав губки, характеризуются хорошей переносимостью и полностью рассасываются [118]. Также проводилась санация и дренирование полости малого таза.

Продолжительность оперативного вмешательства у данной группы составила от 1 часа до 2 часов 40минут.

У 46 пациенток анестезия была спинальная, у 4 пациенток общая анестезия с ИВЛ : 1 пациентке предстояла гинекологическая операция большого объема, у 1 была дыхательная недостаточность и у 2 пациенток имелась деформация позвоночника).

Все женщины во время оперативного вмешательства были в компрессионном белье. Всем пациенткам данной группы проводилась антибиотикопрофилактика, инфузионная терапия. Минимальная кровопотеря после оперативного вмешательства составила 100 мл, максимальная 1,5 л. У 3 пациенток интраоперационно имелась повышенная кровопотеря 700 мл, 1 л и 1,5 л проведена гемотрансфузия эритроцитарной массы и аутокрови (система аутотрансфузии Cell Saver).

Согласно гистологическому заключению у 2 пациенток IБ подгруппы выявлены злокачественные новообразования (аденокарцинома матки).

Таким образом, наиболее травматичными являлись повторные операции у 14 (28%) пациенток (с миомами матки больших размеров, с нарушением кровообращения в миоматозных узлах, с варикозным расширением вен параметриев), из-за затрудненного спаечным процессом доступа к органам малого таза, что в свою очередь удлиняло время оперативного вмешательства и повышало риск ВТЭО.

3.3.3. Характеристика оперативного вмешательства во II группе пациенток

Всем пациенткам данной группы оперативное вмешательство выполнено влагалищным доступом.

У всех 40 пациенток операции выполнялись под спинальной анестезией. Все пациентки во время оперативного вмешательства были в компрессионном белье. Во время операции всем пациенткам данной группы проводилась антибиотикопрофилактика и инфузионная терапия.

Операция кольпоперинеолеваторопластика была выполнена: у 15 (71,4%) IIA подгруппы, и у 18 (94,7%) 2Б подгруппы соответственно.

Пластика задней стенки влагалища при помощи синтетического протеза была произведена 2 (9,5%) пациенткам IIA подгруппы; 10 (52,6%) пациенткам из IIБ подгруппы и 7 (33,3%) пациенткам IIA была произведена срединная кольпоррафия; 12 (63,2%) пациенткам IIБ подгруппы и 7 (33,3%) пациенткам IIA подгруппы была выполнена уретропексия свободной синтетической петлей.

Влагалищная экстирпация матки произведена 6 (31,6%) пациенткам IIБ подгруппы и 5 (23,8%) пациенткам IIA подгруппы.

Пластика передней стенки влагалища применялась у 4 (19%) пациенток IIA подгруппы и у 2 (9,5%) пациенток IIБ подгруппы.

Пластика передней стенки влагалища при помощи синтетического протеза произведена пациенткам в обеих подгруппах 2 (9,5%) во IIA и у 2 (10,5%) во IIБ подгруппах.

Операция экстирпация культи шейки матки проведена только в IIA подгруппе у 1 (4,8%) пациентки.

У 1 (5,3%) пациентки в IIБ подгруппе проведена операция удаления фибромы ректовагинального пространства. Подробное распределение объема у женщин операций II группы представлено в таблице 14.

Таблица 14 – Объем оперативного вмешательства у пациенток II группы

Название операции	IIA подгруппа (n=21)		IIБ подгруппа (n=19)		Всего (n=40)	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Экстирпация матки	5	23,8	6	31,6	11	27,5
Уретропексия средней трети уретры свободной синтетической петлей	7	33,3	12	63,2	19	47,5
Пластика передней стенки	4	19	2	10,5	6	15
Пластика передней стенки синтетическим протезом	2	9,5	2	10,5	4	10
КПЛП	15	71,4	18	94,7	33	82,5
Пластика задней стенки влагалища синтетическим протезом	2	9,5	-	-	2	5
Срединная кольпоррафия	7	33,3	10	52,6	17	42,5
Экстирпация культи шейки матки	1	4,8	-	-	1	2,5
Удаление фибромы ректовагинального пространства	-	-	1	5,3	1	2,5

Время оперативного вмешательства у пациенток данной группы составило от 20 мин до 2 часа 35минут. Интраоперационных осложнений не было.

Минимальная кровопотеря при оперативном вмешательстве у этих пациенток составила 20 мл, максимальная - 400 мл.

Таким образом, выполняемые при выпадении органов малого таза влагалищные операции, в том числе с применением сетчатых протезов, также являются фактором риска ВТЭО, так как могут сопровождаться наибольшей кровопотерей (из-за вынужденного положения происходит замедление тока крови), образованием гематом при отсепаровывании тканей вследствие ранения крупных сосудов (варикозное расширение вен в зоне операции).

3.3.4. Характеристика оперативного вмешательства в III группе пациенток

К образованию послеоперационного спаечного процесса часто приводят такие операции, как миомэктомия, цистэктомия, адгезиолизис, операции на маточных трубах [38]. В настоящее время активно создаются пленки и гели на основе коллагена, эфиров целлюлозы, поливинилпирролидона и других биополимеров [6, 28].

У пациенток репродуктивного возраста широко распространена миома матки. Это образование часто является причиной бесплодия, в связи с чем проблема предотвращения развития послеоперационных спаек в полости малого таза особенно актуальна у молодых пациенток с миомой матки. Операция миомэктомия сопровождается высокой частотой формирования спаек в области придатков матки, особенно когда разрез делается по задней стенке матки [61].

Пациенткам данной группы оперативное вмешательство выполнено абдоминальным (21 пациентке) и влагалищным доступом (16 пациенткам).

В IIIА подгруппу были включены 21 (100%) пациентка репродуктивного возраста, которым произведена миомэктомия.

Ввиду наибольшего риска развития спаечного процесса во время операции использовалась тщательная хирургическая техника, способствующая уменьшению вероятности спайкообразования: применение противоспаечных барьеров и гелей.

4 (25%) пациенткам IIБ подгруппы произведена пластика шейки матки методом расслоения, 3 (18,7%) пациенткам IIБ 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. Объем оперативного вмешательства представлен в таблице 15.

Таблица 15 – Объем оперативного вмешательства у женщин III группы

Название операции	**3А Подгруппа (n=21)**		**3Б Подгруппа (n=16)**	
	Абс	%	**Абс**	%
Миомэктомия	**21**	100	**2**	12,5
Пластика шейки матки методом расслоения	**-**		**4**	25
Ампутация шейки матки	**-**		**3**	18,7
Пластика передней стенки влагалища собственными тканями	**-**		**7**	43,8
КПЛП	**-**		**7**	43,8

Методом обезболивания во время операции у всех пациенток явилась спинальная анестезия.

Интраоперационно проводилась инфузионная терапия, антибиотикопрофилактика, применялись противоспаечные барьеры и гемостатические губки. Время оперативного вмешательства абдоминальным доступом составило от 50 мин до 1 часа 20 минут, кровопотеря от 70 до 200 мл. Время оперативного вмешательства влагалищным доступом составило от 20 минут до 45 минут, кровопотеря составила минимально 20 мл, максимально 100 мл. Интраоперационных осложнений не было.

3.3.5. Ведение послеоперационного периода

Послеоперационные осложнения после различных хирургических вмешательств, в том числе гинекологических, более чем в 25 % случаев связаны с ТГВ и ТЭЛА [47,50,58,59,60,78,79]. В большинстве случаев ТГВ в послеоперационном периоде протекает бессимптомно, хотя и является одной из основных причин ВТЭО послеоперационной летальности [59].

Всем 127 исследуемым пациенткам после операции мы проводили профилактику послеоперационных осложнений. В раннем послеоперационном периоде все пациентки независимо от риска ВТЭО совершали активные и пассивные движения (повороты в постели). 100% пациенток использовали компрессионный (профи-

лактический) трикотаж (как интраоперационно, так и в послеоперационном периоде). Пациенткам с умеренным и высоким рисками ВТЭО после обширных полостных операций, влагалищных операций, с варикозной болезнью и с сердечно-сосудистыми заболеваниями проводилось измерение артериального давления и манжеточная компрессия нижних конечностей. После проведения эластической компрессии нижних конечностей проводилась максимально ранняя послеоперационная активизация больных через 6-8 часов после операции.

Также пациентам с умеренным и высоким риском ВТЭО проводилась антикоагулянтная терапия, которая подбиралась с учетом лабораторных данных (коагулограмма, Rotem, теста тромбодинамики см. главу 4). Мы применяли антикоагулянты прямого действия НМГ – надропарин кальция в профилактической дозе 0,3 мл х 1 раз в день подкожно в течение 5 дней. Однако у 34 пациенток (27%) имелось ожирение. Этим пациенткам надропарин кальция вводился по 0,6 мл х1 раз в день подкожно в течение 5 дней. 4 (19%) пациенткам из IIA подгруппы антикоагулянтная терапия не проводилась в связи с малым объемом операции.

1 пациентке IБ подгруппы антикоагулянтная терапия не проводилась в связи с повышенной кровоточивостью во время операции и наличием тяжелой анемии. И 1 пациентка IБ подгруппы была переведена в наше отделение с множественной миомой матки гигантских размеров и острым окклюзионным тромбозом поверхностных и глубоких вен правой нижней конечности, НМГ назначены в дозе 0,9 мл х 2 раза в день подкожно (см 4.2.4.).

Наряду с ранней активизацией, применением эластической компрессии и использованием НМГ проводилось адекватное обезболивание. Для обезболивания в первые 3 суток мы использовали наркотические анальгетики (промедол), агонисты опиоидных рецепторов (трамал) и ненаркотические препараты (кетонал, анальгин). На 4-5 сутки введение анальгетиков проводилось 1 -2 раза в сутки (в основном на ночь).

В 1 и 2 сутки проводилась адекватная инфузионная терапия (коллоиды, кристаллоиды): минимальное количество 800,0 мл, максимальное 2000,0 мл. Применялись средства, улучшающие реологические свойства крови (пентоксифиллин, декстран).

Также всем пациенткам проводились антибиотикопрофилактика инфекционных осложнений (цефалоспорины II-III поколения трёхкратное введение) или антибиотикотерапия (от 3до 5 дней), которая назначалась при наличии воспалительных процессов в полости малого таза, при повторных операциях, при установке сетчатых протезов.

Проводилась симптоматическая и противовоспалительная терапии. Пациенткам после абдоминального доступа после операции на 2 сутки проводилась стимуляция кишечника (стимуляторы моторики ЖКТ-прозерин и очистительная клизма).

После миомэктомии пациентки получали утеротоническую терапию (окситоцин) и терапию, улучшающую репаративные процессы (гемодиреват крови телят).

Таким образом, гинекологическим пациенткам, которым планируется оперативное лечение, целесообразно проводить профилактику ВТЭО на всех этапах: до, во время и после операции в зависимости от степени риска ВТЭО.

Для определения степени риска ВТЭО необходимы: тщательный сбор анамнеза, проводить не только стандартные лабораторные исследования, а также определение коагулограммы, D-димер, антитромбина III и оценка показателя анти-Ха активности гепарина. При умеренном и высоком риске ВТЭО показано применение ротационной тромбоэластометрии, теста тромбодинамики.

Наряду с ранней активизацией, применением компрессионного трикотажа, под лабораторным контролем проводится применение антикоагулянтная терапия, адекватное обезболивание, инфузионная, симптоматическая и противовоспалительная терапия.

ГЛАВА 4. ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ РИСКА ВТЭО

4.1. Лабораторные показатели влияющие на ВТЭО

Всем 127 пациенткам были проведены стандартные лабораторные исследования: клинический анализ крови, биохимический анализ крови. Также было произведено исследование системы гемостаза-коагулограмма.

По полученным результатам клинического анализа крови, которые представлены в таблице 16, обращает на себя внимание снижение уровня гемоглобина у 39 пациенток (30,7%) среди всех исследуемых.

Так в I группе анемия выявлена у 21 пациентки: в IА подгруппе – у 12 (46,2%), в IБ подгруппе – у 9 (37,5%). Во II группе - у 4 (19%) IIА подгруппы и у 5 (26,3%) IIБ подгруппы. В III группе анемия выявлена у 9 пациенток (42,9%) подгруппы IIIА, в подгруппе IIIБ анемии не было.

Таблица 16 – Показатели клинического анализа крови у пациенток исследуемых подгрупп

Показатель	**N**	**IА**	**IIА**	**IIIА**	**IБ**	**IIБ**	**IIIБ**
Гемоглобин, г/л	**110-170**	108,56± 3,46	122,48± 2,88**	108,81± 3,34	116,40± 3,24	115,26±3 ,24	133,50±1, 80*
Гематокрит, %	**36,0-56,0**	30,97± 0,90	35,56± 0,84**	31,86± 0,95	36,31± 2,69	33,41±0, 85	35,56±0,9 1*
Эритроциты, 10^{12}/л	**3,80-5,30**	3,78± 0,12	4,20± 0,08**	3,68± 0,10	4,0±0,10	4,01±0,1 0	4,50±0,04 *
Лейкоциты, 10^9/л	**4,0-9,0**	8,12± 0,50	7,23 ± 0,54	7,03± 0,35	7,78± 0,53	7,18±0,4 8	4,65±0,46
Тромбоциты, 10^9/л	**120-380**	275,04± 22,11	238,95± 10,56	255,76±1 2,39	250,84± 18,12	251,79±1 6,83	233,50± 12,53
СОЭ, мм/ч		21,74± 3,13	14,50± 2,81	15,60± 2,32	20,29± 2,58	20,56±3, 62	11,93±1,2 4

Примечание: Данные представлены в виде ошибки среднего M±m;

* достоверность отличий между показателями P <0,05 IIIАи IIIБ;

** достоверно отличающиеся показатели между P <0,05 IАи IIА.

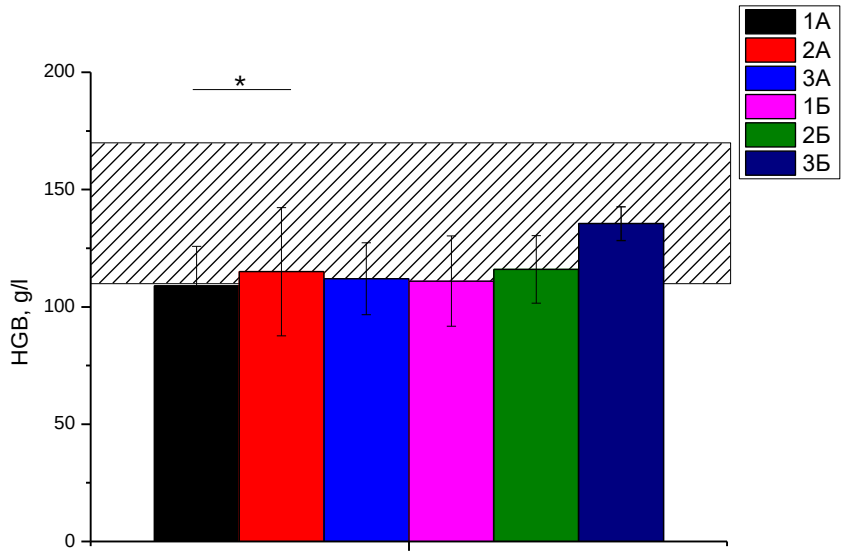


Рисунок 2 - Уровень гемоглобина у пациенток исследуемых подгрупп

Показатели стандартных лабораторных исследований показали, что в клиническом анализе крови в исследуемых группах отмечалось достоверное увеличение СОЭ в I и II группе по сравнению с группой сравнения.

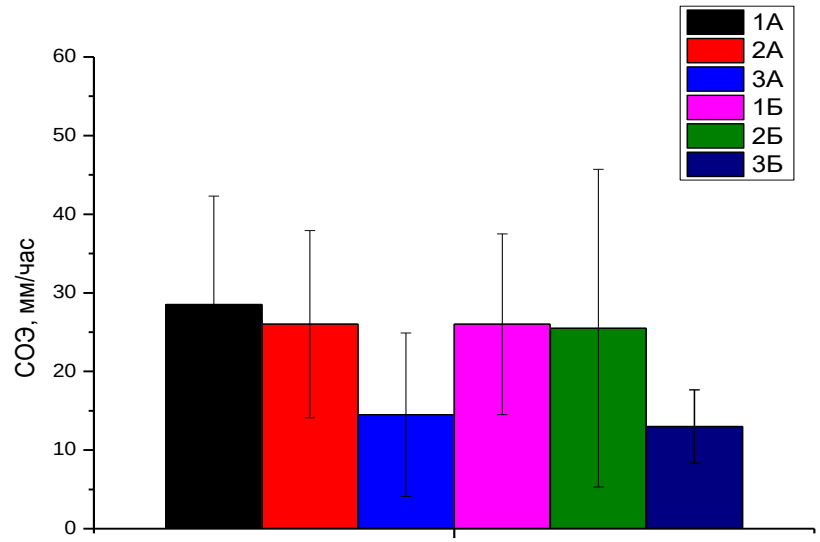


Рисунок 3 - Уровень СОЭ у пациенток исследуемых подгрупп

Повышение уровня лейкоцитов было зафиксировано у 5 пациенток (19,2%) в IA подгруппе, у 6 (25%) – в IБ подгруппе. Во II группе лейкоцитоз выявлен всего у 7 пациенток (17,5%): 4 (19%) – в IIA подгруппе и 3 (15,8%) - в IIБ подгруппе. В III

группе повышенный уровень лейкоцитов был выявлен всего у 1 (2,7%) пациентки, относящейся к IIIA подгруппе. Лейкопении не было ни у одной пациентки.

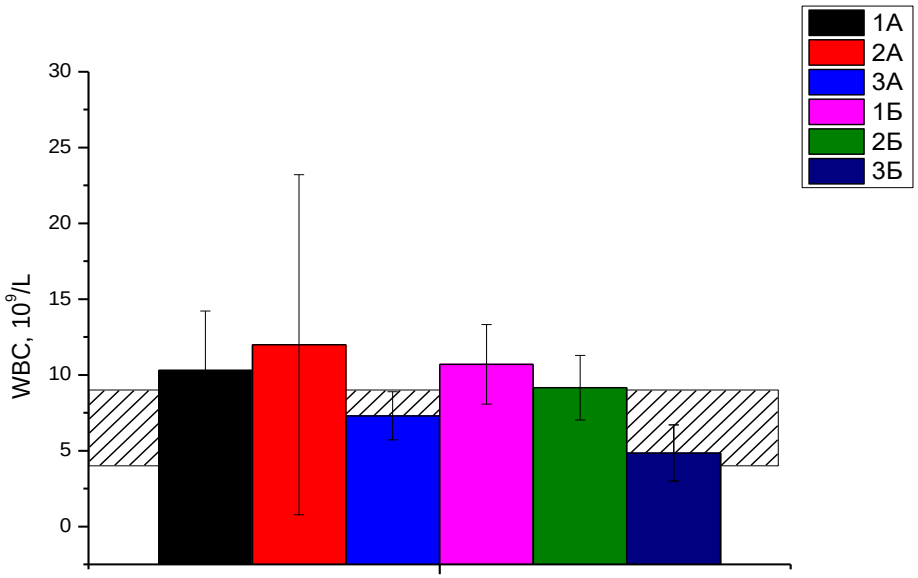


Рисунок 4 - Уровень лейкоцитов у пациенток исследуемых групп

Уровень тромбоцитов у исследуемых пациенток находился в пределах нормативных значений.

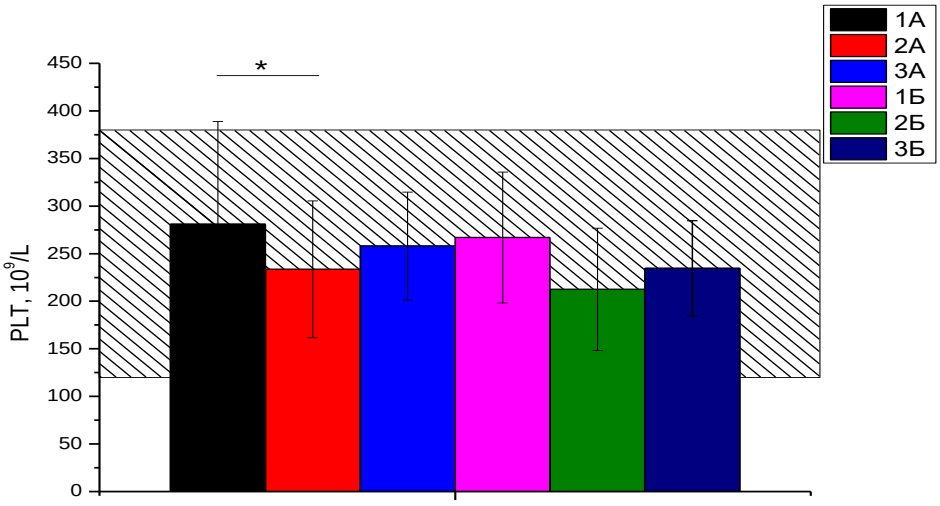


Рисунок 5 - Уровень тромбоцитов у пациенток исследуемых групп

В таблице 17 представлены данные биохимического анализа крови, который включал в себя расширенные показатели. Имелись достоверные отличия: увеличенный С-реактивный белок, α-1-гликопротеид и α-1-антитрипсин, особенно в IА и IБ подгруппах, что говорит об участии воспалительного компонента в нарушении гемостаза.

Таблица 17 – Показатели биохимического анализа крови у исследуемых пациентов

Показатель	**N**	**IА**	**IIА**	**IIIА**	**IБ**	**IIБ**	**IIIБ**
Общий белок, г/л	**65,0-85,0**	68,51±1,44	69,90±1,86	72,88±1,18**	68,96±1,75	69,07±2,25	66,31±1,68
АЛАТ, Ед/л	**0-34,0**	23,16±6,73	15,93±1,19	11,68±0,88	14,94±1,94	17,92±2,47	12,00±0,72
АСАТ, Ед/л	**0-31,0**	21,69±3,32	22,10±2,62	17,98±1,02	16,87±1,39	19,73±1,58	17,98±0,83
ЛДГ, Ед/л	**0-248**	173,27±10,42	187,26±22,89	173,94±5,83	189,49±14,54	197,18±13,44	182,50±4,66
ГГТ, ед/л	**0-55,0**	55,15±36,07	15,13±1,31	17,61±2,26	30,42±4,78	17,99±2,49	19,08±1,77
Глюкоза, ммоль/л	**3,5-5,9**	5,49±0,50	4,94±0,33	4,08±0,12	6,26±0,50	6,00±0,29	4,05±0,15
Общий билирубин, мкмоль/л	**1,7-20,0**	10,01±0,87	11,55±1,22	9,55±0,65	9,89±0,90	14,00±2,58	8,77±0,79
Холестирин, ммоль/л	**5,3**	5,61±0,48	5,92±0,51	3,96±0,10	5,32±0,28	5,21±0,61	4,02±0,12
С-реактивный белок, мг/л	**0-5,0**	19,99±11,71	5,35±3,15	2,52±0,40	25,76±11,78	11,15±4,38	1,63±0,46
Ферритин, кг/л	**10,0-300,0**	82,30±49,18	59,04±17,96	33,91±8,51	113,17±46,00	102,65±23,95	36,42±6,65
α-1-гликопротеид, г/л	**0,5-1,2**	0,94±0,05	1,02±0,10	0,81±0,06	1,34±0,15*	1,31±0,15	0,72±0,04
α-1-антитрипсин, г/л	**0,9-2,0**	2,38±0,19	2,11±0,28	1,34±0,03**	2,22±0,24	2,46±0,29	1,23±0,05
Na, ммоль/л	**136,0-146,0**	138,25±0,62	140,11±0,95	139,49±0,48	138,14±8,45	139,50±0,56	140,13±0,49
K, ммоль/л	**3,5-5,1**	4,27±0,08	4,42±0,15	4,37±0,07	4,45±0,18	4,49±0,08	4,13±0,09
Cl, ммоль/л	**98,0-106,0**	103,75±0,87	105,18±1,00	103,70±0,56	105,78±1,04	104,60±0,58	104,83±0,47**

Примечание: Данные представлены в виде среднего ± ошибка. Достоверность отличий между группами P <0,05; * - достоверно отличающиеся показатели между IА и IБ; ** достоверно отличающиеся показатели между IIIА и IIIБ.

Как видно из представленных данных, у пациенток групп IA и IБ концентрация С-реактивного белка была достоверно выше, чем в группе контроля. В IA группе повышение показателя имелось у 3 пациенток (11,5 %), в группе IБ – у 7 пациенток, что составляет 29,2 %.

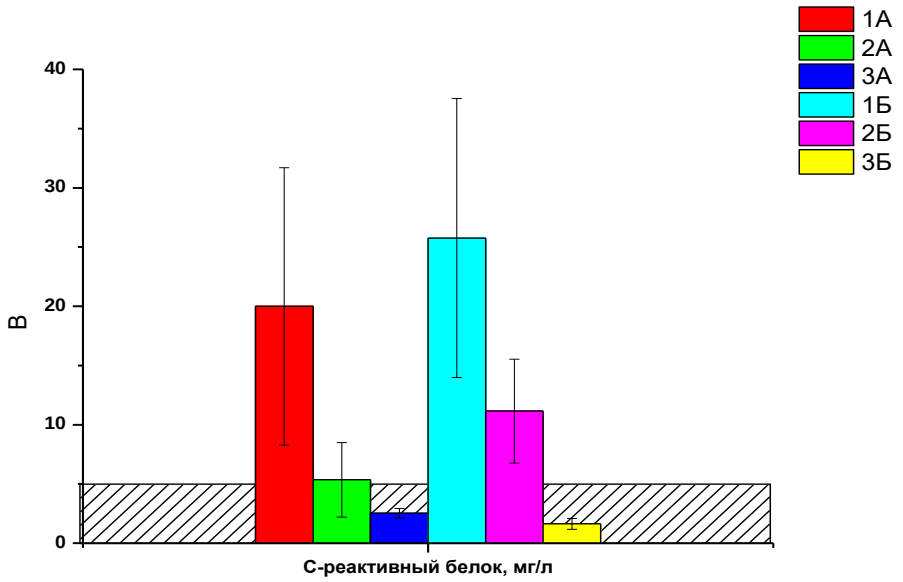


Рисунок 6 - Уровень С-реактивного белка у пациенток исследуемых групп

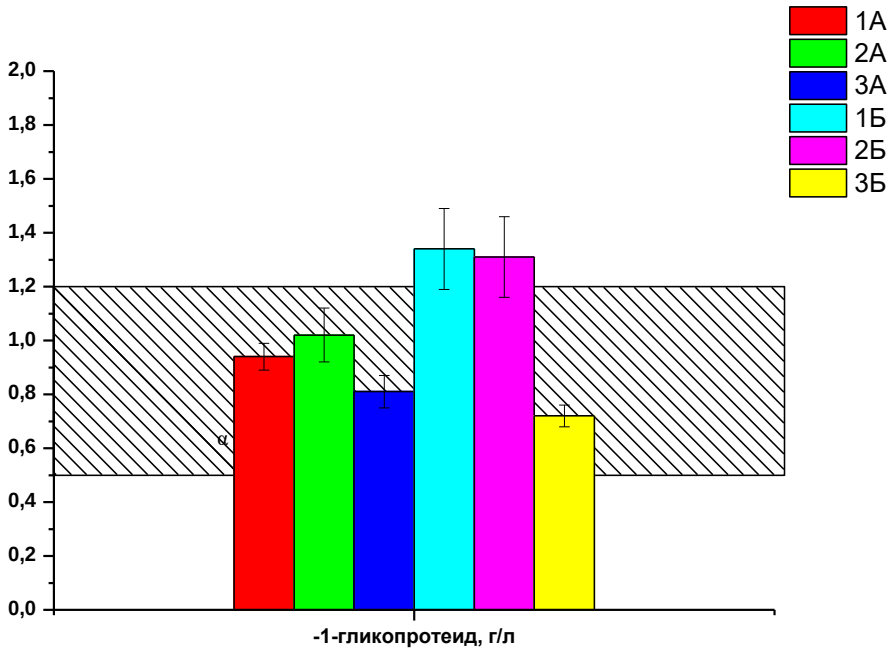


Рисунок 7 - Уровень α-1-гликопротеида у пациенток исследуемых групп

Показатели коагулограммы (табл. 18) находились в пределах нормативных значений, однако имелись статистически достоверная разница между IА и IБ; между IIА и IIБ; между IIIА и IIIБ (p<0,05).

Таблица 18 – Показатели коагулограммы подгрупп

Показатель	**N**	**IА**	**IIА**	**IIIА**	**IБ**	**IIБ**	**IIIБ**
Фибриноген, мг/дл	**200-400**	269,86 ± 22,13	262,05 ±17,84	288,89±36,24	368,71±46,17	273,29±12,17*	292,68±34,62
Протромбиновый индекс, %	**72-108**	98,40± 14,06	95,69± 5,17	99,76±3,08	95,04±2,76	98,26±3,52	96,71±6,24
Тромбиновое время, сек	**15-21**	19,33± 2,12	20,48± 1,20**	17,86±0,65	16,98±0,77	17,55±0,33	19,18±1,53***
АЧТВ, сек	**26-36**	31,66± 1,01	33,23± 1,77	29,92±1,10	33,11±1,07	34,79±2,11	35,95±1,29
Протромбиновое время, сек	**10-14**	14,88± 1,65	12,81± 0,60	11,82±0,27	13,02±0,48	12,25±0,21	12,49±0,35
МНО	**0,8-1,3**	1,01±0,02	1,06±0,05	1,00±0,03	1,00±0,01	1,05±0,06	1,00±0,02
Антитромбин III,%	**71-115**	89,14± 4,17	83,52± 5,70	88,29±4,64	100,50±1,50	81,97±7,06	96,79±3,31
D-димер, нг/мл	**0-500**	0,91±0,58	1,56±1,23	0,41	2,36±1,01	2,02±1,14	0,59±0,17

Данные представлены в виде M± m;

Достоверность между группами IА и IБ P <0,05*

** достоверно отличающиеся показатели P между IIА и IIБ;

*** достоверно отличающиеся показатели P между IIIА и IIIБ;

Также выявлены изменения уровня D-димера, который в IБ и IIБ группах достоверно превышал уровень в группе сравнения. В IБ группе повышение показателя имелось у 5 пациенток (19,2 %), в группе IIБ – у 3 пациенток, что составляет 15,8%.

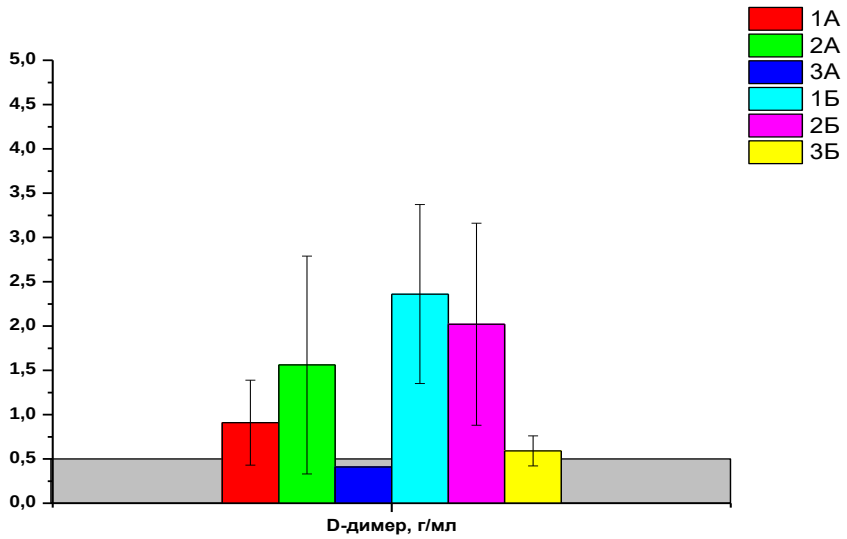


Рисунок 8 - Уровень D-димера у пациенток исследуемых групп

Уровень анти-Ха активности гепарина, необходимый для контроля НМГ, составил 0,1-0,3 МЕ/мл, что является нормой для профилактической дозы. Для детального исследования системы гемостаза пациенткам I и II группы были проведены общеоценочные тесты состояния плазменного гемостаза: ротационная тромбоэластометрия (ROTEM), тест тромбодинамики.

4.2. Роль общеоценочных методов оценки гемостаза при ВТЭО

4.2.1. Ротационная тромбоэластометрия ROTEM

Общеоценочные тесты - тромбодинамики и ротационная тромбоэластометрия (ROTEM) проведены у пациенток I и II группы. Основные параметры тромбоэластометрии у пациенток I и II групп до терапии и в пиковой концентрации препарата в профилактической дозе не отличались и укладывались в референтные диапазоны нормы (Таблицы 19, 20, 21, 22).

Таблица 19 – Значение параметров теста ROTEM IA подгруппы

Параметры	INTEM			EXTEM			HEPTEM
	N	До операции	На пике препарата	**N**	До операции	На пике препарата	
CT ±sd, сек	**100-240**	194,08±7,31	170,93±10,62	**38-79**	63,33±3,55	89,20±13,14	171,86±11,75
CFT ±sd, сек.	**30-110**	72,83±8,00	58,13±3,74	**34-159**	73,92±7,37	56,67±3,52	62,00±7,35
MCF ±sd, мм	**50-72**	63,00±2,25	66,93±1,24	**50-72**	65,58±2,21	69,47±1,43	67,00±2,28
α±sd,°	**70-83**	76,25±1,01	78,40±0,70	**63-83**	76,08±1,23	78,67±0,70	77,86±1,44

Таблица 20 – Значение параметров теста ROTEM IБ подгруппы

Параметры	INTEM			EXTEM			HEPTEM
	N	До операции	На пике препарата	**N**	До операции	На пике препарата	
CT ±sd, сек	**100-240**	200,25±32,01	206,94±18,41	**38-79**	64,00±9,00	69,40±3,88	177,11±8,31
CFT ±sd, сек.	**30-110**	81,75±22,84	65,72±6,16	**34-159**	100,00±20,00	64,47±6,13	60,56±8,57
MCF ±sd, мм	**50-72**	63,00±4,51	65,89±1,66	**50-72**	60,50±5,50	64,27±4,77	68,22±2,66
α±sd,°	**70-83**	74,25±4,05	77,00±1,13	**63-83**	70,00±4,00	77,27±1,16	77,89±1,56

Таблица 21 – Значение параметров теста ROTEM IIA подгруппы

Параметры	INTEM			EXTEM			HEPTEM
	N	До операции	На пике препарата	**N**	До операции	На пике препарата	
CT ±sd, сек	**100-240**	175,25±7,42	191,23±5,42	**38-79**	65,33±7,26	61,92±2,18	172,33±7,39
CFT ±sd, сек.	**30-110**	73,75±8,92	70,77±3,44	**34-159**	64,33±9,13	65,69±2,93	74,50±7,32
MCF ±sd, мм	**50-72**	63,50±1,66	63,31±0,70	**50-72**	67,00±1,53	66,69±0,80	62,17±1,08
α±sd,°	**70-83**	74,75±1,93	75,85±0,73	**63-83**	77,00±2.08	77,54±0,54	75,33±1,38

Таблица 22 – Значение параметров теста ROTEM IIБ подгруппы

Параметры	INTEM			EXTEM			HEPTEM
	N	До операции	На пике препарата	**N**	До операции	Напике препарата	
CT ±sd, сек	**100-240**	185,00±9,45	194,63±10,23	**38-79**	64,67±7,31	77,60±9,46	181,56±10,98
CFT ±sd, сек.	**30-110**	56,00±1,00	66,13±8,74	**34-159**	66,67±6,77	55,93±2,83	64,22±5,65
MCF ±sd, мм	**50-72**	67,00±	66,19±1,46	**50-72**	70,00±0,58	70,13±1,00	65,78±1,31
α±sd,°	**70-83**	78,33±0,33	78,44±0,75	**63-83**	74,00±4,00	79,00±0,53	77,33±1,11

4.2.2. Тест тромбодинамики

При скрининге системы гемостаза у пациенток IA подгруппы до операции отмечалась умеренная гиперкоагуляция: по параметрам стационарной скорости (Vst) и времени фиксации патологических очагов внутрисосудистого свертывания (Tsp). До операции - у 7 (26,9%) пациенток выявлена гиперкоагуляция.

В раннем послеоперационном периоде до введения НМГ отмечалось достоверное увеличение гиперкоагуляции. Динамические показатели (начальная скорость (Vi) и стационарная скорость (Vst) были смещены в область гиперкоагуляции, размер сгустка на 30 минуте (CS) был увеличен, а также проявлялись патологические очаги внутрисосудистого свертывания.

После операции до введения НМГ – у 11 (42,3%) пациенток выявлена гиперкоагуляция.

Оценка состояния системы гемостаза у данных пациенток на пике применяемого препарата НМГ демонстрировала нормализацию состояния системы гемостаза и полное отсутствие патологических очагов внутрисосудистого свертывания, что позволяет нам предположить адекватность применяемой дозы НМГ. На пике препарата у 1 (3,85) пациентки оставалась незначительная гиперкоагуляция, у 5 (19,2%) регистрировалась гипокоагуляция.

На момент выписки основная масса пациенток демонстрировала нормокоагуляцию, однако увеличенный размер сгустка (CS) на 30 минуте сохранялся.

Также отмечались очаги спонтанного тромбообразования, что оставляет открытым дискуссионный вопрос о продолжительности антикоагулянтной профилактики данным пациенткам.

При выписке - у 5 (19,2%) пациенток выявлена гиперкоагуляция, у 3 (11,5%) гипокоагуляция (табл. 23).

Таблица 23 – Значение параметров теста тромбодинамики у пациенток IA подгруппы

Параметры роста сгустка	Норма	До операции	После операции, до введения НМГ	После операции, после введения НМГ (на пике препарата 3-4ч)	Выписка
Скорость (V) мкм/мин	20-29	**32,04±1,86**	**37,92±2,10**	20,99±1,30	28,73±2,56
Задержка роста (Tlag), мин	0,6-1,5	**1,02±0,04**	**0,98±0,03**	**0,99±0,04**	**1,02±0,05**
Начальная скорость (Vi), мкм/мин	38-56	**55,96±1,44**	**62,72±1,13**	**55,39±1,65**	**59,22±1,33**
Стационарная скорость (Vst), мкм/мин	20-29	**30,35±0,83**	**36,52±1,44**	**20,99±1,30**	**28,73±2,56**
Размер сгустка ч\з30мин(CS), мкм	800-1200	**1194,9±22,1**	**1391,5±34,0**	**1034,35±39,65**	**1206,85±63,75**
Плотность(D), усл.ед	15000-32000	**27791,5±1308,1**	**30266,4±1187,0**	**30991,0±886,1**	**30225,8±1114,8**
Время появления спонтанных сгустков (Tsp), мин	Отсут	**22,60±1,40**	**21,99±1,73**	**0**	**23,77±2,41**

До операции у пациенток IБ подгруппы по показателям стационарной скорости (Vst), начальной скорости (Vi) и времени фиксации патологических очагов внутрисосудистого свертывания (Tsp) отмечалось смещение в сторону гиперкоагуляции. До операции - у 10 (41,7%) пациенток выявлена гиперкоагуляция.

В раннем послеоперационном периоде до введения НМГ присоединялось увеличение размера сгустка и значительное укорочение времени регистрации очагов спонтанного тромбообразования. После операции до введения НМГ у 15 (62,5%) пациенток выявлена гиперкоагуляция.

На пике препарата регистрировалась умеренная гиперкоагуляция с сохранением фиксации очагов спонтанного тромбообразования (Tsp), что позволяет предположить недостаточную дозировку НМГ.

После введения НМГ у 7 (29,2%) пациенток оставалась незначительная гиперкоагуляция, у 7 (29,2%) пациенток регистрировалась гипокоагуляция.

К моменту выписки пациентки демонстрировали выраженную гиперкоагуляцию по динамическим параметрам теста: размеру сгустка (CS) и времени спонтанных сгустков (Tsp).

На момент выписки – у 7 (29,2%) пациенток выявлена гиперкоагуляция, у 1 (4,2%) пациентки гипокоагуляция.

Сравнивая и опираясь на статистически достоверные отличия Vst, Cs, а также Tsp в данных подгруппах, можно сказать, что у пациенток IБ подгруппы риск развития ВТЭО в послеоперационном периоде и к моменту выписки значительно выше, чем у пациенток IA подгруппы (табл. 24).

Таблица 24 – Значение параметров теста тромбодинамики IБ подгруппы

Параметры роста сгустка	**Норма**	**До операции**	**После операции, до введения НМГ**	**После операции, после введения НМГ**	**Выписка**
Скорость, (V)мкм/мин	20-29	**33,21±1,39**	**41,99±2,57**	22,05±2,03	**33,77±3,29**
Задержка роста, (Tlag),мин	0,6-1,5	0,59±0,05	0,95±0,04	0,92±0,04	0,93±0,06
Начальная скорость(Vi), мкм/мин	38-56	**58,19±2,11**	**62,44±1,51**	54,26±3,00	**62,54±2,52**
Стационарная скорость(Vst), мкм/мин	20-29	**33,21±1,39**	**39,5±7,77**	22,05±2,03	**33,77±3,29**
Размер сгустка ч\з30мин(CS), мкм	800-1200	1288,9±49,3	**1400,5±38,2**	1029,10±65,42	**1411,63±69,60**
Плотность(D), усл.ед	15000-32000	30012,1±1001,5	31963,9±695,6	30711,3±820,0	30735,8±903,4
Время появления спонтанных сгустков (Tsp), мин	Отсут	**26,88±0,75**	**18,06±1,58**	**28,85±0,45**	**27**

До операции у пациенток IA подгруппы отмечалась умеренная гиперкоагуляция по таким параметрам, как: начальная скорость (Vi), стационарная скорость (Vst) и время фиксации патологических очагов внутрисосудистого свертывания (Tsp).

До операции – у 14 (66,7%) пациенток выявлена гиперкоагуляция и у 1(4,8%) гипокоагуляция.

В раннем послеоперационном периоде до введения НМГ выявлена ярко выраженная гиперкоагуляция со значимым увеличением такого параметра, как размер сгустка (CS). После операции до введения НМГ у 8 (38,1%) пациенток выявлена гиперкоагуляция.

Профилактическая доза НМГ на пике препарата является адекватной, поскольку отмечается нормокоагуляция по всем параметрам.

После введения НМГ у 1 (4,8%) пациентки оставалась незначительная гиперкоагуляция, у 4 (19%) регистрировалась гипокоагуляция. При выписке данные пациентки имели выраженную гиперкоагуляцию по всем параметрам теста за исключением одного параметра (задержка роста (Tlag)).

На момент выписки у 7 (33,3%) пациенток выявлена гиперкоагуляция. IIA подгруппа явилась единственной, которая на момент выписки имела повышенную плотность сгустка (D), что является фактором риска ВТЭО.

В данной группе преобладали женщины старшего возраста, которые более чувствительны к применяемому препарату и требуют проведения тщательного контрольного мониторинга (табл. 25).

Таблица 25 – Значение параметров теста тромбодинамики у пациенток IIА подгруппы

Параметры роста сгустка	Норма	До операции	После операции, до введения НМГ	После операции, после введения НМГ	Выписка
Скорость, (V)мкм/мин	20-29	**35,00±3,30**	**36,19±1,61**	19,03±1,49	**31,31±2,71**
Задержка роста, (Tlag),мин	0,6-1,5	0,90±0,03	0,93±0,05	0,95±0,04	0,97±0,03
Начальная скорость(Vi), мкм/мин	38-56	**58,05±1,67**	**62,56±1,38**	54,02±1,79	**58,31±2,15**
Стационарная скорость(Vst), мкм/мин	20-29	**31,62±2,46**	**36,17±1,62**	19,30±1,49	**31,31±2,71**
Размер сгустка ч\з30мин(CS), мкм	800-1200	**1255,0±65,0**	**1374,5±46,8**	988,92±43,98	**1259,29±76,27**
Плотность(D), усл.ед	15000-32000	29009,6±1189,9,	31615,3±697,6	30480,6±43,98	**32172,7±1781,7**
Время появления спонтанных сгустков (Tsp), мин	Отсут	**20,03±4,67**	**23,52±1,45**	0	**20,6±1,80**

Динамические показатели теста тромбодинамики у IIБ подгруппы до операции выявили гиперкоагуляцию с патологическими очагами внутрисосудистого свертывания. До операции – у 9 (47,4%) пациенток выявлена гиперкоагуляция. После операции до введения НМГ отмечается гиперкоагуляция по всем параметрам кроме задержки роста (Tlag) и плотности сгустка (D).

После операции до введения НМГ - у 9 (47,4%) пациенток выявлена гиперкоагуляция, у 2 (10,5%) пациенток - гипокоагуляция.

После введения НМГ и на момент выписки у пациенток данной подгруппы регистрировалась нормокоагуляция.

После введения НМГ у 18 (94,7 %) пациенток регистрировалась нормокоагуляция и только у 1 (5,3%) пациентки регистрировалась гипокоагуляция.

При выписке гиперкоагуляция выявлена у 2 (10,5%) пациенток (таблица 26).

Таблица 26 – Значение параметров теста тромбодинамики у пациенток IIБ подгруппы

Параметры роста сгустка	Норма	До операции	После операции, до введения НМГ	После операции, после введения НМГ	Выписка
Скорость, (V)мкм/мин	20-29	32,34±1,48	32,45±1,72	22,28±1,26	27,49±1,60
Задержка роста, (Tlag),мин	0,6-1,5	0,93±0,04	0,96±0,04	0,91±0,04	0,98±0,05
Начальная скорость(Vi), мкм/мин	38-56	58,51±0,84	61,43±1,31	56,81±1,08	58,04±1,46
Стационарная скорость(Vst), мкм/мин	20-29	32,34±1,48	32,45±1,72	21,98±1,25	27,49±1,60
Размер сгустка ч\з30мин(CS), мкм	800-1200	1264,8±31,0	1290,2±42,4	1069,47±29,96	1167,64±42,81
Плотность(D), усл.ед	15000-32000	29624,9±937,7	29920,6±864,6	30776,7±439,4	31286,0±776,3
Время появления спонтанных сгустков (Tsp), мин	Отсут	20,68±3,28	25,90±0,79	0	0

По результатам теста тромбодинамики, можно сделать вывод о том, что добавление в любую шкалу оценки риска ВТЭО скрининговой оценки состояния системы гемостаза, поможет наиболее точно прогнозировать развитие ВТЭО.

Наиболее удобным для оценки тромбоэмболического и геморрагического риска, а также эффекта антикоагулянтной терапии является параметр V (Vst) – скорость (стационарная скорость) роста сгустка.

Во время наблюдения за пациентками клинических признаков ВТЭО не наблюдалось.

Обнаружено, что гемостаз у всех пациентов до операции находился в зоне гиперкоагуляции согласно динамическому показателю теста тромбодинамики «скорость», который чувствителен к состоянию внутреннего пути свертывания крови (рис.9).

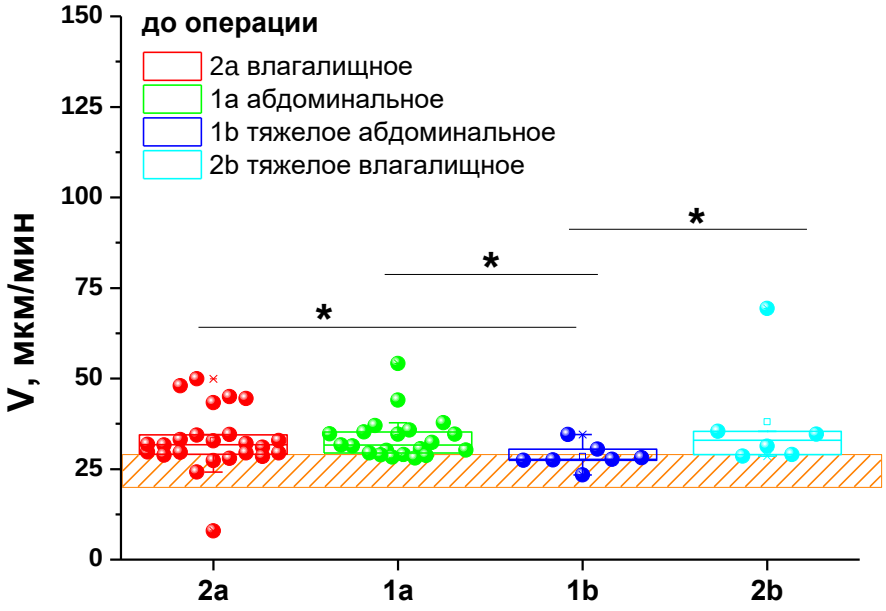


Рисунок 9 - Параметр теста тромбодинамики «V» до операции у всех подгрупп пациентов

Примечание: График показывает параметр теста тромбодинамики «V» - скорость роста сгустка для подгрупп пациенток. Заштрихованным прямоугольником обозначает диапазон нормы (VN=20,0-29,0). Достоверное различие показателя «V» наблюдается между 2a и1b (p=0,0499), между 1a и 1b (p=0,0053), между 2b и 1b (p=0,0223).

После операции состояние гиперкоагуляции у данных групп пациенток сохранялось. После введения первой дозы НМГ на пике его действия мы наблюдали нормализацию системы гемостаза, а для пациенток IБ и IIБ подгрупп с высоким риском развития ВТЭО при абдоминальном и влагалищном доступах отмечалась выраженная гипокоагуляция (рис.10).

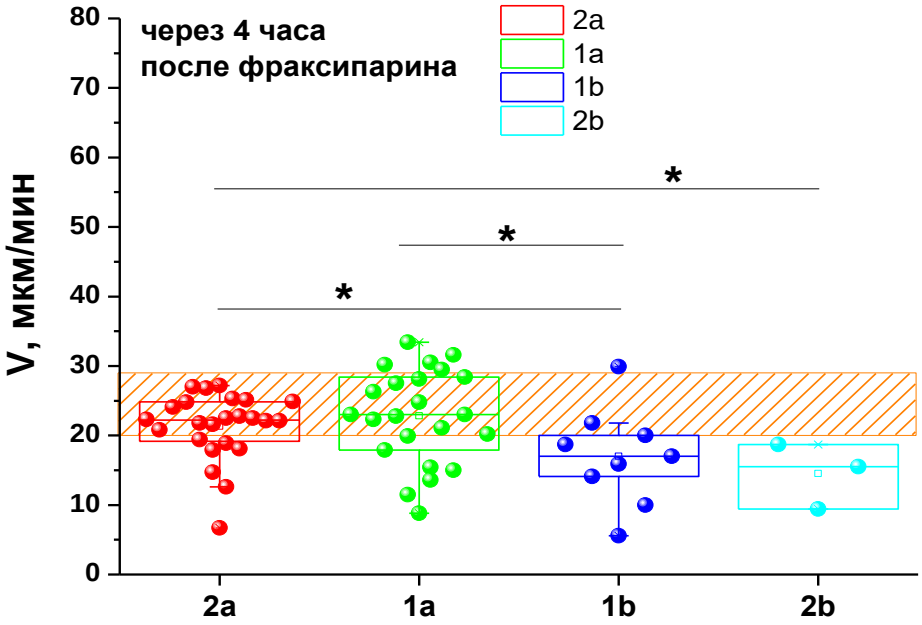
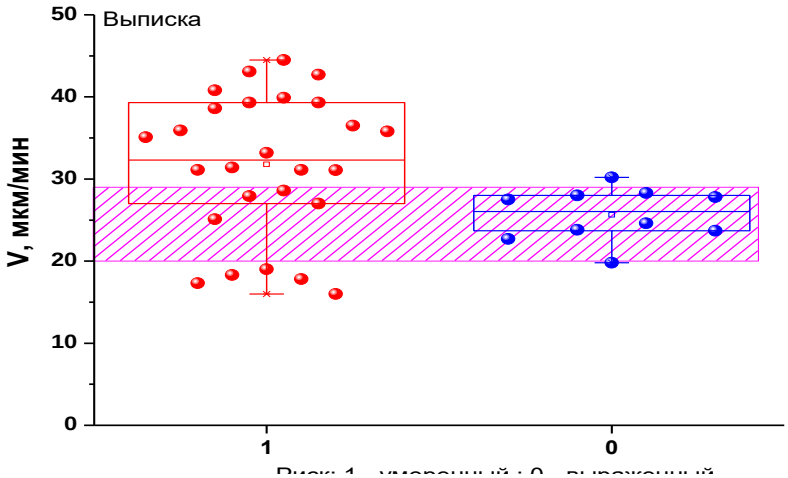


Рисунок 10 - Параметр теста тромбодинамики «V» на пике действия препарата для всех подгрупп пациенток

Примечание: На графике представлен параметр теста тромбодинамики «V» для 4 групп пациенток на пике действия препарата. Прямоугольником обозначен диапазон нормы. Достоверное различие наблюдается между показателями V 2а и 1б (p=0,0306), между 1а и 1б(p=0,0421), между 2а и 2б (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 зону нормокоагуляции, либо возвращению его к уровню до операции. Полученные данные доказывают, что на риск развития ВТЭО влияет и объем оперативного вмешательства, и состояние системы гемостаза на момент проведения операции (рис. 11, 12).



Риск: 0 - умеренный; 1 - высокий

Рисунок 11 - Параметр теста тромбодинамики «V» для пациенток подгрупп умеренного и высокого рисков на момент выписки

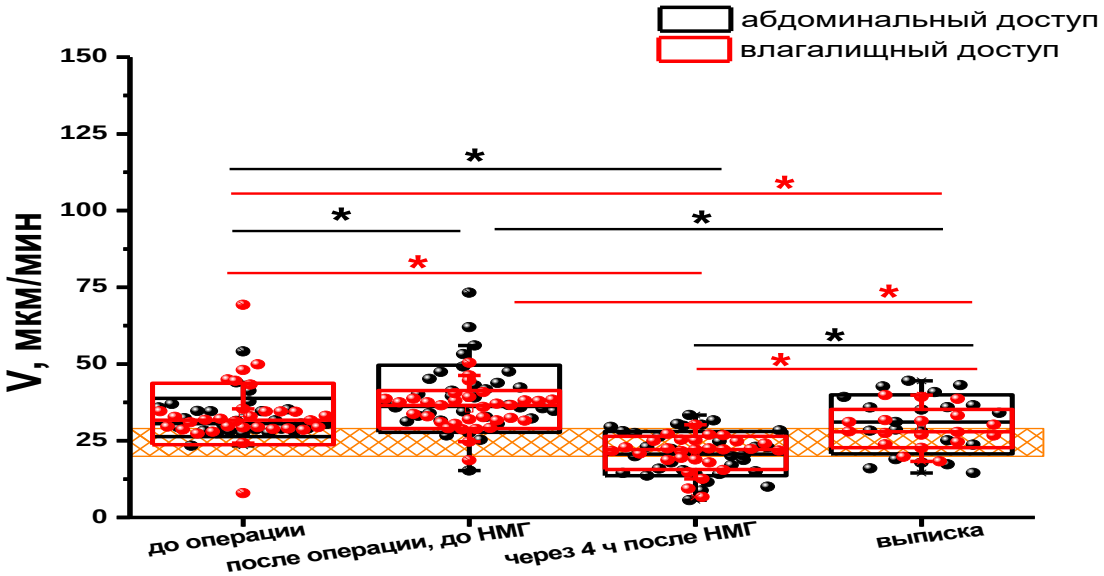


Рисунок 11 - Сравнение динамики параметра «V» в тесте тромбодинамики у пациентов с абдоминальным и влагалищным оперативными доступами

Примечание: На графике представлен параметр теста тромбодинамики «скорость» для 4-х этапов наблюдения для пациентов, имеющих влагалищный доступ (красные точки) и абдоминальный доступ (черные точки). Достоверно отличаются показатели теста при абдоминальном доступе: до и после операции ($p=0,0045$), до операции и через 4ч после НМГ ($p<0,0001$), после операции и при выписке ($p=0,015$), через 4 ч после НМГ и при выписке ($p=0,0005$); для влагалищного доступа достоверно отличаются следующие точки : до операции и через 4ч после НМГ ($p<0,0001$), до операции и при выписке ($p=0,0249$), после операции и при выписке ($p=0,0021$), через 4ч после НМГ и при выписке ($p=0,0001$).

4.2.3. ROC-анализ

Кроме того, полученные данные были исследованы с помощью ROC-анализа, что позволило выявить этапы наибольшей чувствительности для параметра теста тромбодинамики «скорость» (табл. 27).

Как показывают данные, представленные в таблице, параметр «скорость» теста тромбодинамики в обозначенных точках показывает себя как очень хороший прогностический тест, который позволяет на дооперационном этапе прогнозировать степень риска развития ВТЭО, адекватно проводить контроль и оценивать эффективность профилактики.

Таблица 27 – Выявление точек с наибольшим прогностическим значением тестового параметра «скорость» с использованием 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**

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

Площадь под кривой позволяет оценить прогностическое значение параметра теста тромбодинамики «скорость роста сгустка» в зависимости от оперативного доступа: чем больше площадь под кривой, тем достоверно развитие гиперкоагуляции в указанной точке.

С большими допущениями можно предположить, что чем больше AUC (площадь под кривой), тем лучше прогнозирующая способность модели. Тем не менее, следует знать, что:

• AUC предназначен скорее для сравнительного анализа нескольких моделей;

• AUC не содержит никакой информации о чувствительности и специфичности модели.

В литературе иногда приводится следующая экспертная шкала для значений AUC, по которой можно судить о качестве модели (таблица 28).

Таблица 28 – Экспертная шкала для значений AUC

Интервал AUC	Качество модели
0.9-1.0	Отличное
0.8-0.9	Очень хорошее
0.7-0.8	Хорошее
0.6-0.7	Среднее
0.5-0.6	Неудовлетворительное

Исследование состояния системы гемостаза с использованием теста тромбодинамики после проведения стандартной схемы профилактики (в течение 5 дней) позволяет обоснованно сделать вывод о целесообразности отмены или необходимости продолжения антикоагулянтной терапии. Это свидетельствует о том, что параметр «скорость роста сгустка» в тесте тромбодинамики является прогностически значимым для определения эффективности антикоагулянтной терапии.

4.2.4. Клинические примеры

Пациентка М, 41 года, история болезни № 812 экстренно поступила в гинекологическое отделение ГБУЗ МО МОНИИАГ переводом из района Московской области. Рост 167 см. Вес 98 кг. ИМТ 35,1.

Диагноз: Множественная миома матки гигантских размеров с перешеечным и интралигаментарным расположением узлов с центростремительным ростом, с симптомом быстрого роста, кровотечения, сдавления смежных органов и нарушения их функции. Аденомиоз. Полип эндометрия. Фолликулярная гипертрофия шейки матки. Хронический слипчивый пельвиопритонит и перитонит. Острый окклюзивный тромбоз поверхностных и глубоких вен правой нижней конечности.

Распространенный варикоз с рефлюксом по поверхностным венам обоих нижних конечностей. Артериальная гипертензия. Анемия средней степени тяжести. Жировой гепатоз. Ожирение II степени.

Из анамнеза: перенесенные заболевания: Флегмонозный аппендицит, осложнившийся перитонитом, произведено нижнесрединное чревосечение, аппендектэктомия, санация и дренирование полости малого таза.

Акушерский анамнез: беременности – 4, из них 2 медицинских аборта, без осложнений, 2 самопроизвольных родов, без осложнений.

Anamnes morbi: впервые миома матки выявлена 10 лет назад, во время 3-ей беременности. За время беременности роста миоматозного узла не было. Динамическое наблюдение не проводилось.

Считает себя больной, когда отметила появление отека, гиперемии правой голени, повышение температуры тела до 37,5 С, в связи с чем проводилась местное лечение (Фенистил гелем). 19 августа появились боли в правой нижней конечности при ходьбе, отек, увеличение окружности голени, по поводу чего обратилась в КВД по месту жительства, откуда госпитализирована в инфекционную больницу с диагнозом: рожистое воспаление. В течение 2-х недель проводилась антибактериальная, инфузионная, симптоматическая терапия. На фоне проводимого лечения отмечена положительная динамика, больная была выписана. Однако пациентка стала отмечать усиление болей в правой ноге при ходьбе.

Произведено ультразвуковое ангиосканирование вен нижних конечностей: острый правосторонний илеофеморальный тромбоз. Гигантское образование брюшной полости, судить о наличии флотации не представляется возможность. Дуплексное сканирование вен нижних конечностей: УЗ-признаки острого окклюзионного тромбоза лоцированных глубоких вен голени, подколенных вен (ПКВ), поверхностных бедренных вен (ПБВ), общая бедренная вена (ОБВ), глубокая бедренная вена (ГБВ), подвздошных вен на доступном локации протяжении. УЗ-признаки окклюзионного тромбоза в системе большой подкожной вены (БПВ) справа, варикозного расширения в системе БПВ справа. Достоверно определить проксимальную

границу тромба не удалось из-за выраженного объемного образования в брюшной полости.

В клинике при поступлении пациентка обследована и консультирована смежными специалистами:

Консультирована флебологом: Острый окклюзивный тромбоз поверхностных и глубоких вен правой нижней конечности. Распространенный варикоз с рефлюксом по поверхностным венам обеих нижних конечностей.

Консультирована сосудистым хирургом: учитывая необходимость оперативного лечения основного заболевания, больной показано выполнение хирургической профилактики ТЭЛА – пликации нижней полой вены.

Status localis: Правая нижняя конечность увеличена в размерах, отечная, гиперемии и гипертермии нет (таблица 29).

Таблица 29 – Окружность нижних конечностей пациентки М.

Окружность нижних конечностей	Справа	Слева
Бедро	65	53
Голень	42,5	35,5

При поступлении взяты анализы:

Клинический анализ крови: гемоглобин 89 г/л, эритроциты 3,95х10^{12}/л, лейкоциты 7,9х10^{9}/л, формула без патологии, тромбоциты 469х10^{9}/л.

Биохимический анализ крови: билирубин 6,6 мкмоль/л, мочевина 2,8 ммоль/л, креатинин 72,5 мкмоль/л, общий белок 67,8 г/л, глюкоза 4,81 ммоль/л, CRP 112,0 мг/л(0-5).

Коагулограмма: АЧТВ 26,6 сек (27,7-37,5), ПТИ 128,0 %, фибриноген 553,1 мг/дл. Д-димер 8980 нг/мл.

Исследование тромбодинамики: Гиперкоагуляция. Увеличена скорость роста, размеры и плотность сгустка. Отмечается рост спонтанных тромбов.

Принимая во внимание наличие гигантской миомы матки с атипичным расположением узлов, с симптомом быстрого роста, кровотечения, сдавления смежных органов и нарушением их функции у пациентки с острым окклюзивным тромбозом вен правой нижней конечности, оперативное лечение жизненно показано. Учитывая крайне высокий риск тромбоэмболии легочной артерии, показано проведение симультанной операции совместно с сосудистыми хирургами. Произведена операция: срединное чревосечение. Пликация нижней полой вены. Экстирпация матки с левыми придатками. Активное дренирование полости малого таза. Метод обезболивания: эндотрахеальный наркоз. Время операции составило 2часа 05 мин. Кровопотеря: 700мл.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Проводилась инфузионная, противовоспалительная, антибактериальная терапия (Цефотаксим по 1,0 х 3 раза в сутки в/м в течение 7 дней, Метрогил по 100,0 мл в/в 3 раза, Амикацин по 500 мг 3 раза в сутки в/м в течение 3 дней), а также антикоагулянтная терапия: надропарин кальция (фраксипарин) 0,8 мл 2 раза в сутки.

На 5 сутки повторно проведено исследование тромбодинамики: скорость – 14,5 мкм/мин (N 20-29), задержка роста 0,8 мин (N 0,6-1,5), начальная скорость 49,9 мкм/мин (N 38-56), стационарная скорость – 14,5 мкм/мин (N 20-29), плотность – 34348 усл.ед. (N 15000-32000), время появления спонтанных сгустков – отсутствует (N отсут.) Гипокоагуляция. Показатель скорости сгустка соответствует целевому диапазону для профилактических доз НМГ, увеличена плотность сгустка.

Клинический анализ крови: эритроциты $3{,}54 \times 10^{12}$/л; гемоглобин – 85 г/л, лейкоциты – $8{,}1 \times 10^{9}$/л, формула без патологии, тромбоциты – 405×10^{9}/л, СОЭ 65 мм/ч.

Коагулограмма: АЧТВ 29,8 сек (27,7-37,6), ПТИ – 94%, фибриноген – 553,1 мг/дл, DDimer – 4,79 мг/л. Анти – Fxa -0,38 IU/ml.

Биохимический анализ крови: билирубин – 5,5 мкмоль/л, мочевина - 2,0 ммоль/л, креатинин – 72,5 мкмоль/л, общий белок – 66,8 г/л, глюкоза – 5,60 ммоль/л.

Повторно консультирована флебологом**.** По данным УЗАС: Окклюзивный тромбоз БПВ, ЗББВ, ПкВ, ПБВ, ОБВ, НПВ справа.

Диагноз: Окклюзивный тромбоз поверхностных и глубоких вен правой нижней конечности. Состояние после пликации НПВ. Варикозная болезнь вен нижних конечностей.

На 8 сутки пациентка в удовлетворительном состоянии переведена в хирургическое отделение по месту жительства для лечения экстрагенитальной патологии (окклюзивный тромбоз поверхностных и глубоких вен правой нижней конечности).

Пациентка С, 54лет. история болезни №517. Рост 168см. Вес 105кг. ИМТ 37,2. Находилась в гинекологическом отделении ГБУЗ МО МОНИИАГ с диагнозом: несостоятельность мышц тазового дна. Неполное выпадение матки и опущение стенок влагалища. Ректоцеле II степени. Множественная миома матки с субмукозным расположением одного из узлов. Элонгация шейки матки. Гипертоническая болезнь II ст. Варикозное расширение вен нижних конечностей. Ожирение II ст. Лекарственная аллергия. В анамнезе флебэктомия справа. Была произведена операция: уретропексия свободной синтетической петлей (Урослинг), влагалищная экстирпация матки без придатков, кольпоперинеолеваторопластика, под спинальной анестезией. Продолжительность операции составила 2ч30мин. Интраоперационных осложнений не было.

Послеоперационный период протекал без осложнений - клинических признаков ВТЭО не отмечалось. С 1 суток была произведена ранняя активизация, использовался компрессионный трикотаж II класса, подкожное введение профилактических доз НМГ надропина кальция (фраксипарина) по 0,6 1 раз в сутки в течение 5 дней.

Контроль НМГ проводился на основании теста тромбодинамики на 4 этапах: **1 этап** – гемостаз до операции находился в зоне гиперкоагуляции по динамическому показателю теста «скорость». **2 этап** – после операции до подкожной инъекции НМГ гиперкоагуляция сохранялась. **3 этап** – после введения первой дозы НМГ, на

пике действия наблюдалась нормализация системы гемостаза. **4 этап** – после проведения профилактических доз на 5 сутки послеоперационного периода система гемостаза находилась в зоне нормокоагуляции.

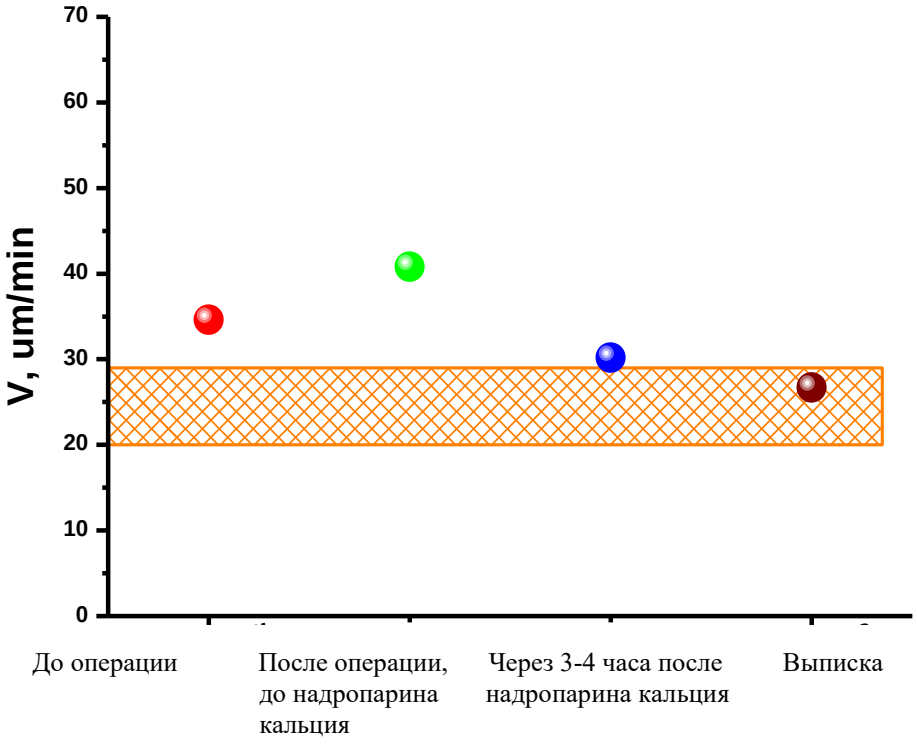


Рисунок 12 - Динамика параметра «V» в тесте тромбодинамики

На 7 сутки пациентка выписана домой в удовлетворительном состоянии с последующим применением антиагрегантных препаратов.

Анализируя приведенный клинический случай, следует отметить, что применение НМГ у пациенток с высоким риском ВТЭО даже в профилактических дозах позволяет достичь нормокоагуляции с последующем применением антиагрегантов под контролем лабораторных параметров гемостаза на амбулаторном уровне.

Пациентка Б, 73 лет, истории болезни № 271 поступила в гинекологическое отделение ГБУЗ МО МОНИИАГ с диагнозом: Полип эндометрия в постменопаузе.

Несостоятельность мышц тазового дна. Неполное выпадение матки и стенок влагалища. Цистоцеле II ст. ИБС: диффузный кардиосклероз. Хронический гастрит, ремиссия. Хронический панкреатит, ремиссия.

Из анамнеза: холецистэктомия в 2006г. Беременности- 7; 4-мед. аборта, 3 – самопроизвольных родов. Постменопауза 25 лет. Более 10 лет наблюдалась по поводу пролапса гениталий, последний год заболевание прогрессировало. По результатам УЗИ выявлен полип эндометрия.

В гинекологическом отделении МОНИИАГ произведено оперативное вмешательство под спинальной анестезией: гистероскопия. Разделение синехий полости матки. Срединная кольпоррафия. Кольпоперинеолеваторопластика. Продолжительность оперативного вмешательства составила 1час. Интраоперационных осложнений не было.

Взяты клинико-лабораторные анализы:

Клинический анализ крови: Hb 123 г/л, лейкоциты 11,7 $x10^9$/л, гематокрит 36%, эритроциты 3,82 $x10^{12}$/л, тромбоциты 219 $x10^9$/л, СОЭ 18 мм/ч.

Коагулограмма: АЧТВ 30,6 сек, ПТИ 96,3%, фибриноген 3,1 г/л.

Биохимический анализ крови: билирубин 14,1 мкмоль/л, мочевина 4,1 ммоль/л, общий белок 62,8г/л, глюкоза 4,58 ммоль/л, креатинин 82,1 мкмоль/л, Na 142,1 ммоль/л, K 4,39 ммоль/л, Cl 108,3 ммоль/л.

Общий анализ мочи: цвет желтый, плотность 1,024; pH 5,5, глюкоза – abs, белок abs.

Проводилась антибиотикопрофилактика, инфузионная, седативная и антикоагулянтная терапия (в 6ч введен надропарин кальция 0,3 п/к), симптоматическая терапия, обезболивание наркотическими анальгетиками.

В первые сутки после операции производилась инфузионная терапия (физ. р-р 0,9%-800,0+ трентал 5,0, KCL 4%-80,0, физ р-р 0,9%-400,0+ пирацетам 5,0). Послеоперационный период протекал без осложнений - клинических признаков ВТЭО не отмечалось. На 1 сутки, в 12ч.30 мин. после эластической компрессии вен нижних

конечностей в присутствии лечащего врача пациентка активизирована. Через 5 минут после активизации пациентка предъявила жалобы на слабость, головокружение.

Объективно: АД 70/40 мм рт.ст. Сознание спутано. Речь заторможена. Внутривенно введен преднизолон 60 мг. В палату вызван кардиолог, анестезиолог-реаниматолог. Пациентка на каталке переведена в операционную, начаты реанимационные мероприятия.

Анализы в динамике:

Клинический анализ крови: Hb 105 г/л, лейкоциты 8,6 $x10^9$/л, гематокрит 30,1%, эритроциты 3,46 $x10^{12}$/л, тромбоциты 112 $x10^9$/л.

Коагулограмма:АТ3 47,5%, фибриноген 109,8 мг/л, ПТИ 33,6%, МНО 2,25.

Биохимический анализ крови: билирубин 6,6 мкмоль/л, мочевина 4,1 ммоль/л, общий белок 44,6 г/л (N 65-85), глюкоза 7,37 ммоль/л, креатинин 92,8 мкмоль/л, Na 140,3 ммоль/л, K 3,81 ммоль/л, Cl 100,1 ммоль/л, амилаза 68 ед/л (28-100), АСТ 334,8 ед/л (0-31), АЛТ 362,5 ед/л (N0-34), щелочная фосфатаза 55,7 ед/л (N 30-120), глюкоза 7,37 ммоль/л (3.50-5,90).

Анализы Rotem и тест тромбодинамики не произведены, в связи с гемолизом крови.

Для дифференциации диагноза и дальнейшего лечения в сопровождении бригады кардиореанимации пациентка переведена в НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского. Диагноз при переводе: 1 сутки после оперативного лечения. ТЭЛА?

На 3 сутки после оперативного вмешательства пациентка умерла. Патолого-анатомическое заключение: ТЭЛА подтвержден.

4.3. Реабилитационные мероприятия после выписки из стационара

Метод профилактики ВТЭО для группы пациенток умеренного и высокого риска развития тромбоэмболических осложнений, которым было проведено оперативное

вмешательство, должен быть недорогим клинически эффективным, не иметь побочных эффектов, быть практичным и простым в использовании, не требовать мониторинга. Но, к сожалению, такого «идеального» метода профилактики не существует. Применение антикоагулянтов требует постоянного баланса между риском образования тромбов и риском кровотечений.

После отмены НМГ пациентки с умеренным риском принимали пероральные антиагреганты - Тромбо АСС по 50 мг 1 раз в день в течение 2-х месяцев. При ИМТ > 25 по 100 мг 1 раз в день в течение 2-х месяцев. У 5 (19,2%) пациенток IA подгруппы и у 9 (42,9%) пациенток IIA подгруппы имелось хроническое заболевание ЖКТ (хронический гастрит, язвенная болезнь), данным пациенткам назначался Курантил по 75 мг х 1 раз в день в течение 2 месяцев.

У 5 (19,2%) пациенток из IA подгруппы и у 7 (33,3%)пациенток IIA подгруппы по данным анализа тромбодинамика на момент выписки была выявлена гиперкоагуляция, назначен Ривароксабан (Ксарелто) по 10 мг 1 раз в день в течение месяца. 1 (3,8%) пациентка из IA подгруппы продолжила принимать Дабигатран этексилат (Прадакса) по 100мг 2 раза в день.

Также всем пациенткам рекомендовано ношение компрессионного трикотажа в течение 2 месяцев.

Проведение у пациенток IБ и IIБ подгрупп с высоким риском ВТЭО профилактика на амбулаторном этапе была направлена на коррекцию гемостаза (специфическая фармакологическая антикоагулянтная профилактика) и ускорение кровотока в магистральных венах (неспецифическая механическая профилактика – ношение компрессионного трикотажа в течение 2 месяцев).

После отмены низкомолекулярных гепаринов назначали пероральные антиагреганты - Тромбо АСС по 50 мг 1 раз в день в течение 2 месяцев. Пациентки с ИМТ>25 принимали по 100мг х 1 раз в день в течение 2 месяцев.

У 7 (29,1%) пациенток IБ подгруппы и 2 (10,5%) пациенток IIБ подгруппы по данным анализа теста тромбодинамики при выписке была выявлена гиперкоагуляция. Пациенткам назначен препарат Ривароксабан (Ксарелто) по 10 мг х 1 раз в день.

Три (12,5%) пациентки IБ подгруппы продолжили применение Варфарина под контролем МНО.

Одной (4,2%) пациентке из IБ подгруппы после выполненной пликации нижней полой вены было рекомендовано: продолжить ношение компрессионного трикотажа 3 класса компрессии в дневное время; продолжить введение надропарин кальция по 0,8 п/к 2 раза в сутки в течение месяца, после чего принимать ривароксабан 30 мг внутрь 1 раз в день в течение 1 месяца, далее 20 мг 1 раз в день в течение 3 месяцев; провести контрольное УЗДС вен нижних конечностей через 3 месяца.

Таким образом, на амбулаторном этапе при подготовке к хирургическому лечению важно проводить как раннее выявление основного гинекологического заболевания, так сопутствующих заболеваний, что дает возможность начать адекватную профилактику ВТЭО и предотвратить риск осложнений после оперативного вмешательства.

ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время наблюдается устойчивая тенденция роста ВТЭО в европейских странах и Соединенных Штатах [131] из-за увеличения числа операций высокого риска у пожилых пациентов [120], что определяется наличием сопутствующих заболеваний. Согласно опубликованным данным, за последние 10 лет послеоперационная смертность от ТЭЛА у этого контингента составила в среднем 5,2% [18].

Риск возникновения ВТЭО выше у больных с сопутствующими заболеваниями: варикозное расширение вен, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, сердечная недостаточность, нарушение жирового обмена, тромбоэмболические осложнения в анамнезе, злокачественные образования, после повторных вмешательств, у больных с постгеморрагической анемией, заболеваниями сердечно-сосудистой системы [45, 51]. Следует также отметить, что у части пациентов возможно сочетание как врожденной, так и приобретенной патологии гемостаза (тромбофилии, ДВС – синдром, антифосфолипидный синдром, гипергомоцистеинемия), что особенно повышает риск тромбозов в послеоперационном периоде [1, 7, 9, 29, 36, 40, 41, 43,44, 47, 65, 69, 75, 100,113,127].

Проблема профилактики тромбоэмболических осложнений продолжает оставаться актуальной во всех врачебных специальностях. Соотношение ТГВ/ТЭЛА составляет 66% и 33% [66, 103]. Частота ТЭЛА при дистальном ТГВ – 10-13% [123], частота ТЭЛА при проксимальном ТГВ – 36% [123]. Частота развития тромбоза глубоких вен составляет приблизительно 100 случаев на 100 тысяч населения в год в Соединенных Штатах [129], 124-160 – в Европе [106,107].

В России ежегодно регистрируется от 50 до 160 случаев первичных ТГВ голени и 50 случаев ТЭЛА на 100 000 населения [26, 76].

Риск проявления тромбозов намного выше во время операции, так как система свертывания крови дополнительно активизируется во время и после хирургического вмешательства.

Почти все госпитализированные пациенты имеют, по крайней мере, один фактор риска венозного тромбоза / ТЭЛА, и почти 40% имеют сочетание из 3 или более факторов риска. Им нужна индивидуальная профилактика ВТЭО, основанная на разработке эффективного комплекса профилактических мероприятий с динамическим мониторингом [67].

В гинекологии ВТЭО является наиболее распространенным послеоперационным осложнением и занимает одно из основных мест в структуре летальности после хирургических вмешательств на органах малого таза [2,34,40,45, 50, 55, 90].

Общая частота ВТЭО после гинекологических операций составляет от 4 до 42% [12, 34, 35, 73]. Частота тромбозов после гинекологических операций при отсутствии профилактики достигает 25%, а на фоне профилактики - в 2,4-4,3% наблюдений [45, 46, 47].

Особо актуальной проблемой ВТЭО является наличие большого количества заболеваний, как гинекологических, так и экстрагенитальных, которые представляют повышенный риск, как самого хирургического вмешательства, так и анестезии, а также течения послеоперационного периода. Поэтому нужно выбирать самые безопасные и малоинвазивный метод лечения.

Причиной частоты ВТЭО может быть недостаточный охват профилактическими мероприятиями госпитализированных в стационар пациентов [68]. Своевременная профилактика может снизить частоту ВТЭО на 74% [99].

Профилактика ВТЭО включает определение степени риска, выбор метода профилактики, проведение профилактики и оценку результатов.

Все вышеизложенное позволило сформировать цель нашего 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.

Нами было обследовано, прооперировано и проанализировано течение послеоперационного периода у 127 пациенток в возрасте от 20 до 77 лет, поступивших на

плановое оперативное лечение в гинекологическое отделение ГБУЗ МО МОНИИАГ за период с 2014 по 2017 годы.

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;

IБ – 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). Группатакже была разделена в зависимости от риска тромбоэмболических осложнений на подгруппы:

IIA – 21 пациентка с умеренным риском;

IIБ – 19 пациенток с высоким риском.

В III группу сравнения было включено 37 пациенток, с низким риском развития ВТЭО, 21 из которых оперативное вмешательство производилось абдоминальным доступом (миомэктомия) и 16 пациенткам влагалищным доступом (миомэктомия, пластика шейки матки, ампутация шейки матки, пластика передней и задней стенок влагалища собственными тканями).

Критерием включения в исследование являлась оценка суммы баллов клинического риска развития ВТЭО по шкале Caprini, соответствующая средней и высокой степени.

Из имеющихся моделей риска развития ВТЭО наиболее удобной и проверенной является шкала J. Caprini [72], которая на сегодня является наиболее подтвержден-

ной. Ее достоверность оценивается ретроспективными регистровыми исследованиями численностью 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.

Наиболее значимыми факторами риска ВТЭО являлись:

- Средний возраст пациенток составил 46 лет, однако во II группе преобладали женщины в возрасте от 50 до 80 лет (33 из 40, т.е 82,5%).

По шкале Caprini возраст оценивался: 1 балл в возрасте 41-60 лет имели 39,4%. 2 балла в возрасте 61-74 года имели 17,3% и 3 балла в возрасте старше 75 лет имели 3,9% от общего количества пациенток.

- Сердечно-сосудистые заболевания. Наиболее часто варикозная болезнь встречалась в I группе, где она выявлена у 35 пациенток (70%), из них в IБ подгруппе у 19 (73%), в IA подгруппе у 16 (61,5%). Во II группе варикозная болезнь выявлена у 25 пациенток (62,5%): у 15 (78,9%) во IIБ подгруппе и у 10 (47,6%) во IIA подгруппе.

Варикозное расширение вен параметриев выявлено у 3 пациенток (12,5%) только IБ подгруппы.

ИБС встречалась во II группе у 16 пациенток (40%): у 4 (19%) IIA подгруппы и у 12 (63,2%) IIБ подгруппы. В I группе ИБС имелась у 3 пациенток (6%): у 1 (3,8%) IA подгруппы и у 2 (8,3%) IБ подгруппы.

Диффузный кардиосклероз диагностирован во II группе у 11 пациенток (27,5%): у 4 (19%) в IIA и у 7 пациенток (36,8%) в IIБ. В I группе это заболевание имелось у 3 пациенток (6%): у 1 (3,8%) IA подгруппы и у 2 (8,3%) IБ подгруппы.

Сердечная недостаточность встречалась у 1 (3,8%) пациентки IA подгруппы и у 1 пациентки (5,3 %) IIБ подгруппы.

Нарушениями сердечного ритма страдали во II группе 10 пациенток (25%): 4 (19%) IIA подгруппы, 6 (31,6%) IIБ подгруппы, а также 5 пациенток (10%) I группы: 2 (7,7%) IA подгруппы и 3 (12,5%) IБ подгруппы.

Гипертоническая болезнь одинаково часто встречалась в обеих группах. В I группе заболевания отмечено у 14 пациенток (28%): у 4 (15,4%) из IA подгруппы и у 10 (41,6%) из IБ подгруппы; во II группе - у13 пациенток (32,5%): у 4 (19%) IIA подгруппы у 9 (47,4%) IIБ подгруппы.

Артериальная гипертензия отмечена у 4 пациенток (8%) в I группе: у 1 (3,8%) IA подгруппы и у 3 (12,5%) IБ подгруппы. Во II группе она встречалась у 10 пациенток (25%): у 5 (23,8%) IIA подгруппы и у 5 (26,3%) во IIБ подгруппе.

Очевидно, что заболевания сердечно-сосудистой системы чаще преобладали во второй группе, что связано, вероятно, с пожилым возрастом пациенток.

- Следует отметить, что нередко у пациенток была повышена масса тела. В I группе ИМТ>25 имели 14 пациенток (28%), ИМТ>30 и 40 у 4 пациенток (8%). Во II группе ИМТ>25 имелось у 11 пациенток, ИМТ>30 и 40 у 6 пациенток (15%). В III группе имелось ИМТ>25 ожирение 1 степени у 6 пациенток (43,2 %).
- Сахарный диабет выявлен у 4 (8%) пациенток I группы и у 4 (10%) пациенток II группы.
- Известно, что опасность развития ВТЭО существенно повышена у женщин, длительное время принимающих гормональные препараты. Этот риск составляет от 3 до 9 случаев на 10 тысяч женщин [31]. До поступления в гинекологическое отделение 16 пациенток (32%) из I группы с целью контрацепции применяли гормонотерапию. Из II группы 2 пациентки (5%) также получали гормонотерапию (ЗГТ) для лечения климактерических нарушений.

В плановой хирургии, при малоинвазивных вмешательствах опасность ВТЭО была меньше и резко возрастала при ургентных и повторных вмешательствах. Этому способствует действие других отягчающих обстоятельств: инфекция и сепсис, нарушения водного-солевого обмена, длительная иммобилизация и другие [33].

Практически 1/4 обследованных пациенток имели хирургические вмешательства в анамнезе. Наибольшее число операций было проведено по поводу заболеваний сердечно-сосудистой системы: флебэктомия у 12 пациенток (24%) I группы, у 14пациенток (35%) 2 группы. Тромбэктомия у 1 пациентки I группы (2%). Плика-ция нижней полой вены была проведена 1 пациентке I группы (2%). Операции на сердце встречались одинаково часто: у 3 пациенток (6%) I группы и у 3 пациенток (7,5%) II группы.

Кроме общехирургических операций также были и оперативные вмешательства по поводу гинекологических заболеваний: у 1 (0,8%) - экстирпация матки, у 2-х (1,6%) надвлагалищная ампутация матки, у 3х (2,4%) пангистерэктомия, у 1(0,8%) миомэктомия, у 7 (5,5%) тубэктомия (2LS и 5LT), у 3(2,7%) резекция яичника, у 1(0,8%) овариоэктомия, у 1 влагалищная экстирпация матки, 1 кольпоперинеолева-торопластика. У 11 (8,7%) пациенток в анамнезе имелось кесарево сечение.

Повторный доступ при абдоминальных оперативных вмешательствах увеличи-вает длительность операции, создает риск большей кровопотери, требует проведе-ния массивной трансфузии, пролонгирования обезболивания. Все это создает риск развития ВТЭО.

У 14 (28%) пациенток I группы оперативное вмешательство было повторным: 8 (16%) пациенткам предстояло 2, четверым (8%) 3 и 2-м (4%) 4 вхождение в брюшную полость.

Оценка в баллах по шкале Caprini за показательсоставляла: полостные операции продолжительность более 45 мин, которые встречались в 32,2%, оценивались в 2 балла. При наличии злокачественных новообразований (2,4%), тромбоэмболиче-ских осложнений в анамнезе (14,2%) и тромбофилии (0,8%) – в 3 балла

Основным показанием для операции при поступлении в гинекологическое отде-ление была миома матки: у 71 (55,9%) пациентки: 36 (72%) в I группе, 12(30%) во второй группе, 23 (62,6%) пациенток в третьей группе. У 49 (38,6%) пациенток опе-рация производилась по поводу пролапса гениталий: у 9 (18%) в I группе, у33

(82,5%) во II группе, у 7 (18,9%) в III группе. Недержанием мочи страдали 19 пациенток (15%) II группы. Тяжелые формы пролапса гениталий, осложненные цисто -, ректо -, энтероцеле III степени, стрессовой и смешанной формами недержания мочи выявлены у 10 пациенток (2,5%) II группы. У 3 пациенток (7,5%) заболевание было рецидивным. У 7 (17,5%) в результате длительного срока заболевания имелись декубитальные язвы шейки матки.

Все пациентки III группы с низким риском венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) были молодого возраста без экстрагенитальных заболеваний и оперативных вмешательств в анамнезе.

В I группе оперативное вмешательство выполнено абдоминальным доступом: половине пациенток (50%) произведена пангистерэктомия, экстирпация матки выполнена у 17 пациенток у 5 пациенткам была произведена миомэктомия и у 5 произведено удаление придатков.

У каждой третьей пациентки данной группы оперативное вмешательство было повторное, что затрудняло доступ к органам малого таза из-за спайкообразования, и удлиняло время оперативного вмешательства.

Во II группе оперативное вмешательство выполнено влагалищным доступом. Подавляющему большинству больных (82,5%) выполнены сочетанные операции: влагалищная экстирпация матки с коррекцией цисто – и 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 оперативное вмешательство выполнено абдоминальным и влагалищным доступом. В IIIА подгруппе всем пациенткам произведена миомэктомия.

При оценке по шкале Caprini суммарное количество баллов в IIIА подгруппе составило 2 балла только за предстоящую полостную операцию продолжительностью более 45мин. В IIIБ подгруппе у 13(81,3%) пациенток оценка составила 2

балла. Эти пациентки имели ИМТ > 25кг/м^2 (1 балл) и 1 балл за предстоящую операцию и 3 (18,8%) пациентки имели 1 балл только за предстоящую операцию.

Время оперативного вмешательства в I группе составило от 1 часа до 2 часов 40минут, во II группе от 20 мин до 2 часа 35минут, в IIIА подгруппе от 50 мин до 1часа 20 минут, в IIIБ подгруппе от 20 минут до 45 минут.

Минимальная кровопотеря во время операции в I группе составила 100мл, максимальная 1,5 л., т.к. у 3 пациенток интраоперационно имелась повышенная кровопотеря, в связи с чем проводилась аутогемотрансфузия эритроцитарной массы. Во II группе минимальная кровопотеря составила 20 мл, максимальная - 400 мл. В IIIА подгруппе кровопотеря составила от 70 до 200 мл. В IIIБ - составила минимально 20 мл, максимально – 100 мл.

Таким образом, из 127 пациенток у 43 (33,8%) имело место сочетание таких факторов риска ВТЭО как возраст старше 41, ИМТ>25, варикозное расширенние вен, полостная операция (LT, LS), заболевания легких, злокачественные новообразования, послеродовый 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 баллов (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 более 30, сахарным диабетом не отмечены в модели шкалы Caprini. Наличие каждого из этих признаков оценено нами в 1 балл.

Наиболее частое сочетание вышеперечисленных факторов высокого риска венозных тромбоэмболических осложнений отмечалось 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 заболеваний сердца и сосудов, и флюрография.

Независимо от возраста и объема операции всем пациенткам проведено УЗДГ.

УЗДГ исследование венозного кровотока является высокоинформативным методом диагностики венозного тромбоза, который позволяет не только установить источник ТЭЛА, но и обосновать тактику профилактики повторных атак.

УЗДГ нижних конечностей в нашем исследовании проводилось для выявления возможных изменений кровотока в сосудах ног: артерий и вен. Основной задачей являлось определение скорости движения и направления кровотока. Также УЗДГ имеет такие преимущества перед другими методами исследования, как безопасность, информативность, возможность повторения, доступность.

В 61 % пациентки 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 нормализации показателей АД и стабилизации сердечного ритма является одним из обязательных условий полноценной предоперационной подготовки. Пациенткам с сахарным диабетом проводилась корригирующая лекарственная терапия и при необходимости осуществлялся своевременный перевод с пероральных противодиабетических препаратов на инсулин.

Всем пациенткам независимо от объема оперативного вмешательства проводилось УЗИ малого таза для уточнения состояния тела и шейки матки, 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 и была рекомендована после операции дома.

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 х 1 раз в день подкожно в течение 5 суток. В ряде наблюдений дозы надропарин кальция подбирались индивидуально. У 34 пациенток имелось ожирение, этим пациенткам надропарин кальция вводился по 0,6 мл х1 раз в день подкожно в течение 5 суток. I пациентке IБ подгруппы антикоагулянтная терапия не проводилась в связи с повышенной кровоточивостью во время операции и наличием тяжелой анемии.

Кроме того, 1 пациентке IБ 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 х 2 раза в сутки 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 пациенток были проанализированы результаты стандартных лабораторных исследований, которые свидетельствовали о достоверном увеличении СОЭ в I и II группе: IA - 21,74±3,313, IIA - 14,50±2,81, IБ - 20,29±2,58, IIБ - 20,56±3,62 по сравнению с группой сравнения IIIA - 15,60±2,32, IIIБ - 11,93±1,24, что коррелировало с увеличением С-реактивного белка **IA - 19,99±11,71**, **IIБ - 25,76±11,78**, ферритина **IA -**

82,30±49,18, **IБ - 113,17±46,00**), α-1-гликопротеида (**IA - 0,94±0,05**, **IБ - 1,34±0,15**), и α-1-антитрипсина (**IA - 2,38±0,19**, **IБ - 2,22±0,24**), особенно в IA и IБ 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 IБ (2,36±1,01) и IIБ (2,02±1,14) подгруппах достоверно превышал уровень по сравнению с IIIБ (0,59±0,17) подгруппой 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 референтные диапазоны нормы.

Также проводился еще один глобальный метод - тест тромбодинамики с определением основных параметров. Наиболее удобным для оценки тромбоэмболических 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 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 IA подгруппе - 26,9%, в IБ подгруппе - 41,7%, в IIA подгруппе - 66,7% и в IIБ подгруппе - 47,4%.

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

После введения первой дозы НМГ на пике своего действия наблюдали нормализацию системы гемостаза, у пациенток IБ и IIБ подгрупп (с высоким риском развития ВТЭО при абдоминальном и влагалищном доступах) была отмечена выраженная гипокоагуляция, что коррелировало с уровнем показателя анти Ха активности гепарина, соответствующего профилактической дозе НМГ.

Сделать выводы о преимуществах одного из доступов в отношении минимизации венозных тромбоэмболических осложнений не представляется возможным. Коррекция состояния системы гемостаза с использованием низкомолекулярных гепаринов приводит к тому, что значения параметров сдвигаются в область нормокоагуляции, либо возвращаются к уровню до оперативного вмешательства. Таким образом, полученные данные допускают, что на риск развития венозных тромбоэмболических осложнений влияет не только объем операции, но и состояние системы гемостаза на момент проведения оперативного вмешательства.

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 х 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 IБ подгруппы после выполненной пликации 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 послеоперационом 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 ≥ 5баллов 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), антитромбин III, тромбоэластограмма, тромбодинамика). 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±2,56), в IБ (33,77±3,29), во IIA (31,31±2,71), во IIБ (27,49±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 тромбоэмболических осложнений необходимо применение НМГ надропарина кальция в профилактической дозе 0,3 х 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 антиХа активности гепарина, а также глобальные тесты - ротационную тромбоэластометрию (ROTEM) и тромбодинамику.

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 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 корригировать 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 день 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 (рис. 13), что позволит предупредить венозный тромбоз и улучшить исходы операции.

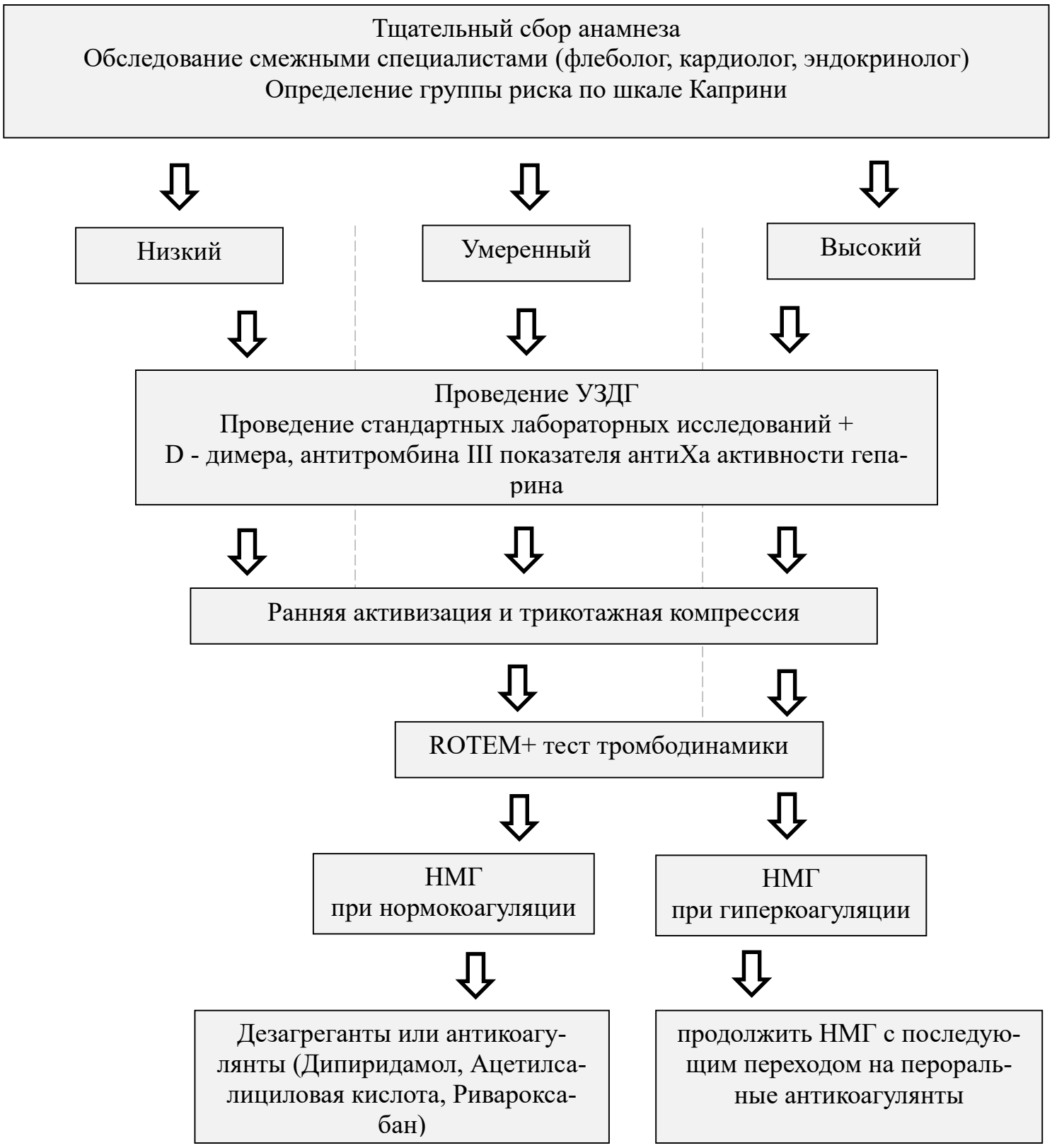


Рисунок 13 - Алгоритм ведения пациенток после гинекологических операций с умеренным и высоким риском ВТЭО

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаджанова А.А. Современные подходы к диагностике и лечению антифосфолипидного синдрома при невынашивании беременности //Вестник Российской Ассоциации Акушеров-гинекологов. - 1999. - №2 - с.11-15

2. Айламазян Э.К. Неотложная помощь при экстренных состояниях в гинекологии //Руководство для врачей. - Н.Новгород: Издательство НГМА. - 2000. - с.163.

3. Алабут А.В. Тактика активной профилактики тромбоэмболических осложнений при эндопротезировании крупных суставов // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2011. -№ 1. - с. 35–48.

4. Баешко А. А. Послеоперационные венозные тромбоэмболические осложнение: Эпидемиология и профилактика // Ангиол и сосуд хирургия. - 2001. - с. 105–110.

5. Баринов В.Е. Клиническая оценка шкалы «CAPRINI» для индивидуального прогнозирования риска развития послеоперационных венозных тромбоэмболий у хирургических пациентов / В.Е.Баринов, К.В.Лобастов, В.В. Бояринцев, И.В. Счастливцев //Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2014. - №12 - с.16-23.

6. Беженарь В.Ф. Этиология, патогенез и профилактика спайкообразования при операциях на органах малого таза / В.Ф. Беженарь, Э.К. Айламазян, Е.Н. Байлюк, А.А. Цыпурдеева, Поленов Н.И. // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2011. - № 2. - с. 100—102.

7. Белобородов Е.В. Гипергомоцистеинемия и осложненное течение беременности / Е.В. Белобородов, В.О. Бицадзе, С.М. Баймурадова //Русский медицинский журнал. - 2006. - с. 44-48

8. Бережняк И.В. Эффективность и безопасность современных схем тромбопрофилактики при эндопротезировании тазобедренного сустава/ И.В.Бережняк, Л.Г.Григоричева, А.П.Момот, И.В.Меркулов // Современные проблемы науки и образования – 2016. – № 3. – с.128

9. Бицадзе В.О. Патогенез, принципы диагностики и профилактики осложнений беременности, обусловленных тромбофилией: автореферат диссертации доктора мед наук - М. – 2004 - с.3

10. Богачев В.Ю. Варфарин… Смерть откладывается // РМЖ. - 2013. - 15. - с. 797

11. Бокарев И.Н. Венозный тромбоэмболизм и тромбоэмболия легочной артерии / И.Н. Бокарев, Л.В. Попова // М.: МИА. - 2005. – с.205

12. Будрин Ю.В. Диагностика и профилактика тромбоэмболических осложнений эндоскопических гинекологических операций при экстрагенитальных заболеваниях. // автореферат диссертации к.м.н. - М. - 2002. - с.20

13. Буянова С.Н. Особенности профилактики тромбоэмболическихи гнойносептических 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

14. Буянова С.Н. Оценка эффективности теста тромбодинамики в диагностике нарушений системы гемостаза у хирургических гинекологических больных с высоким риском развития венозных тромбоэмболических 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.66-70.

15. Вавилова Т.В. Антикоагулянты в клинической практике. Место антагонистов витамина К на фоне новых оральных антикоагулянтов. / Т.В. Вавилова // Медицинский Совет. - 2015. - №12. – с.44-47.

16. Вербицкий Д.А. Применение геля карбоксиметилцеллюлозы для профилактики спайкообразования в брюшной полости: Дис. к.м.н. Санкт-Петербург, 2004; с. 32-40.

17. Гиляров М.Ю. Ривароксабан в профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012 - Т.8. - № 3. – с. 453-456.

18. Глушков Н.И. Наш опыт профилактики послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов пожилого и старческого возраста./ Н.И. Глущков, С.В. Оперченко, Г.Н. Горбунов //Вестник СПб. Медицинской академии последипломного образования. – 2011. - №3. – с. 38-42.

19. Диагностика, лечение и профилактика тромбозов и тромбоэмболий / Под ред. Г. Т. Каирова. - Томск, 2011. - с. 33–36.

20. Дуданов И.П. Лечение ранних послеоперационных осложнений у больных пожилого и старческого возраста / И.П.Дуданов, В.Е. Соболев, Н.Н. Алонцева, А.Л. Расюкевич // Вестн. Хир.—2004. - №4. - с. 49-52.

21. Духин А.О. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений при хирургическом лечении пациенток с гинекологическими заболеваниями / А.О. Духин, В.А. Любешкина // Лечащий Врач. - 2014. - № 3. - с. 48-51

22. Духин А.О. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в онкогинекологии // Онкогинекология. - 2014. - № 3. - с. 64-70.

23. Дьяков И.Н. Проблема венозных тромбоэмболических осложнений в России. Есть ли эффективное и безопасное решение/ И.Н. Дьяков // Ремедиум. Журнал на российском рынке лекарства и медицинской технике. – 2015. – №3. – с. 24-26.

24. Емельянов Д.Н. Антикоагулянты в кардиологической практике. / Д.Н. Емельянов, В.С. Сергеев // Лекарственный вестник. - 2013. - Т.7. -№ 3. - с. 20-26.

25. Ефименко Н.А., Гучев И.А., Сидоренко С.В. Инфекции в хирургии. Фармакотерапия и профилактика. Монография. Смоленск. 2004. - с. 296.

26. Карташева А. Тромбоэмболия легочной артерии. Новые рекомендации ESC (2008). Medicine Review. - 2008. - №4. - с. 56-64.

27. Киношенко Е. И. Место бемипарина в клинической практике / Е. И. Киношенко, В. В. Никонов // Медицина неотложных состояний. - 2013. - № 6. - С. 80-85.

28. Кира Е.Ф. Применение противоспаечных барьеров при миомэктомии у женщин репродуктивного возраста / Е.Ф. Кира, А.Л. Левчук, К.Ю. Вязьмина // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. - 2009. - Т.4 - № 2. – с. 50-52.

29. Кириенко А.И. Проблема послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений в хирургической практике/ А.И. Кириенко, О.Д. Мишнев, М.Ш. Цициашвили, В.Ф. Агафонов // Ангиология и сосудистая хирургия - 2003. - №1. - с. 61-65.

30. Кириенко А.И. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в хирургической практике / А.И. Кириенко, С.Г. Леонтьев, И.С. Лебедев, Е.И. Селиверстов // Consilium Medicum. (Приложение). - 2006. – Т8. - №7.- с. 78-80.

31. Кирющенков П.А. Рациональная контрацепция: как свести к минимуму? / П.А. Кирющенков, М.А. Тамбовцева // Гинекология. - 2015. - Т.17. - №2. – с. 41-44.

32. Кондратович Л.М. Основы понимания формирования спаечного процесса в брюшной полости. Интраоперационная профилактика противоспаечными барьерными препаратами. // Вестник новых медицинских технологий. – 2014.- Т. 21. - № 3. - с. 169-173.

33. Краснопольский В.И. Оперативная гинекология / В.И. Краснопольский, С.Н. Буянова, Н.А. Щукина, А.А. Попов // М.: Медпресс-информ. - 2013. - с.320.

34. Кулаков В.Н. Интенсивная терапия в акушерстве и гинекологии/ В.Н Кулаков., В.Н. Серов, А.М Абубакарова., Т.А. Федорова // М.: Медицинское информационное агенство. - 1998. - с.206

35. Куликов А.В. Профилактика и интенсивная терапия тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии (практическое руководство) // Издательство Екатеринбург. - 2006. - с.69.

36. Лесняк О.М. Клиника, принципы диагностики и лечение антифофсфолипидного синдрома. // Д-р Лэндинг. - 1995. - №4. - с. 35-37.

37. Мазайшвили К.В. Тромбы: молчаливые убийцы. / К.В. Мазайшвили, Т.В. Хлевтова, С.С. Акимов. // Боргес Москва. - 2015. - с.34.

38. Мазитова М.И. Место противоспаечных барьеров в оперативной гинекологии // Казанский медицинский журнал. - 2007. – Т. 88. - № 2. – с. 184-186

39. Макаров О.В. Профилактика тромбозов в акушерстве /О.В. Макаров, Л.А. Озолиня, Т.В. Пархоменко. // Вестник РГМУ. – 2004. - № 5. – с.10-14.

40. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Вопросы патогенеза тромбофилии и тромбозов у больных антифосфолипидным синдромом / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе //Акушерство и гинекология. - 1999. - №2. - с.13-17.

41. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Антифосфолипидный синдром, генетические тромбофилии в патогенезе основных форм акушерской патологии / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе // Русский медицинский журнал. - 2006. - с.2-10.

42. Овечкин А. М. Проблема тромбоэмболических осложнений и способы ее решения. Материалы III Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции «Критические состояния в акушерстве и неонатологии.» Петрозаводск. 2005 г.

43. Озолиня Л.А. Эффективность применения клексана для профилактики венозных тромбозов в оперативной гинекологии. // Акушерство и гинекология. - 2000. - №6 - с.43-46.

44. Озолиня Л.А. Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий после гинекологических операций;М- Consilium Medicum-2005;8:7:81-84

45. Озолиня Л.А. Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий после гинекологических операций. Москва. // Consilium Medicum. РГМУ. - 2006. - Т.8. - №7. - с. 81-84.

46. Озолиня Л.А. Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий в акушерстве и гинекологии; Российский вестник акушера-гинеколога. - 2011. - Т.11. - № 5. – с. 98-101.

47. Озолиня Л.А. Венозные тромбоэмболические осложнения в акушерстве и гинекологии.//Кн.-издательство ГЕотар. - Медиа 2015 - с.256

48. Основы клинической флебологии / Под ред. Ю. Л. Шевченко, Ю. М. Стойко. 2-е изд., — М.: ЗАО «Шико». - 2013.— с. 336 .

49. Применение теста тромбодинимики для оценки состояния системы гемостаза. Учебно-методические рекомендации. Под редакцией А.М. Шулутко. Москва. – 2015. - с. 72.

50. Профилактика послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений. Consilium Medicum. Consilium Medicum. (Приложение) 2000; 2:4.

51. Профилактика тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии. Информационное письмо. Под редакцией Фролова А.А. и соавторов – Уфа - 2007. – с.49.

52. Рекомендации ESC по диагностике и ведению пациентов с острой эмболией системы легочной артерии 2014. // Российский кардиологический журнал. - 2015. - № 8. - с. 67–110.

53. Ройтман Е.В. Низкомолекулярные гепарины в профилактике тромбоэмболических осложнений при операциях с использованием спинальной анестезии. // Трудный пациент. - 2006. - №4.- с.5-8.

54. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Ассоциация флебологов России. Ассоциация флебологов России. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Всероссийское общество хирургов. Российское научное медицинское общество терапевтов. Общество специалистов по неотложной кардиологии. Гл.ред. А.И.Кириенко. Флебология. - 2015. - Т. 9. № 2.

55. Савельев В.С. Гологорский В. А., Кириенко А. И. Тромбоэмболия легочных артерии. Флебология: руководство для врачей. // М.: Медицина. - 2001.- с. 279-319

56. Сахарюк А.П. Организация профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений в хирургическом стационаре /А.П. Сахарюк, В.В. Шимко, Е.С. Тарасюк // Амурский мед.журн. – 2014. – №1(5). – с.30-33

57. Селезнева Н. Д. Неотложная помощь в гинекологии. 2-е издание. // Москва. Медицина. – 1986. - с. 176.

58. Склярова Н.П. Организационные аспекты профилактики послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений и тромбоэмболии легочной артерии / Н.П. Склярова, Е. Р. Бахтеева // Главный врач. - 2013. - №5 (36). - с. 56-57

59. Тихомиров А.Л. Профилактика тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде в гинекологии / А.Л. Тихомиров, Ч.Г. Олейник // Гинекология. - 2006. - № 8. - № 1. - с. 41-43

60. Хакимов Д.П. Профилактика тромботических осложнений в хирургической практике /Д.П. Хакимов, Ш.О. Ортикбоева, Ж.А. Фахриев, Ш.Т. Исмаилова, Ж.О. Ортикбоев // Молодой ученый. — 2017. — № 21. — с. 172-175.

61. Хасанов А.Г. Противоспаечные барьеры в абдоминальной хирургии / А.Г. Хасанов, И.Ф. Суфияров // Клиническая и экспериментальная хирургия. - 2011. - № 1. - с. 114-119.

62. Шиффман Ф.Дж. Патофизиология крови. / Ф.Дж. Шиффман / Под ред. Ю.В. Наточина – Пер. с англ.– М.: Бином. - 2001. – с.446.

63. Яковлев В.Б. Тромбоэмболия легочной артерии. Диагностика, лечение, профилактика / В.Б. Яковлев // Русский медицинский журнал. 1998. - Т. 6, № 16.-с. 1036-1047.

64. Яковлев В.Б. Венозные тромбоэмболические осложнения: диагностика, лечение, профилактика / В.Б. Яковлев, М.В. Яковлева // Российские медицинские вести. – 2002. – Т. 7.- № 2. – с. 4–18.

65. American College of Obstetrics and Gynecologics (ACOG). Inberitedthrom-bophilias in pregnancy: Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOD), 2010

66. Anderson FA Jr., Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. Arch Intern Med. 1991;151:933–938.

67. Antithrombotic and thrombolytic therapy, 8th edition: ACCP guidelines // CHEST, june 2008

68. Assareh H. Incidence sand variations of hospital acquired venous thromboembolismin Australian hospitals: apopulation-basedstudy / H.Assareh, J.Chen, L.Ouetal. // BMC Health Serv. Res. – 2016. – Vol.16, №1. – p.511.

69. Baglin T. Venous thromboembolism in hospitalized patients: a public health crisis.//Br.J.Haematol/-2008/-141.-6.-764-770

70. Bahl V. Avalidation study of aretrospective venous thromboembolism risks coring method / V.Bahl, H.M.Hu, P.K.Henkeetal. // Ann.Surg. – 2010.– Vol.251, №2.–p. 344

71. Beck D.E., Ferguson M.A., Opelka F.G., Flashman J.W., Gervaz P., Wexner S.D. Effect of previous surgery on amdominal opening time. Dis Colon Rectum, 43 (12), 1749-53, 2000.

72. Caprini J.A. Thrombotic Risk Assessment: A Hybrid Approach [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.venousdisease.com / Publications / J.A. Caprini-Hybrid Approach 3-10-05.pdf (дата обращения: 20.11.13)

73. Carr N.J., Burke M.M., Corbishley C.M. The autopsy: lessons from the National Confidential Engyire into Perioperative Deaths. // J.Soc. MTh. - 2002. - Vol.95. - №7 - p.328-330.

74. Chae E.J. Seo J.B., Jang Y.M., Krauss B., Lee C.W., Lee H.J., Song KS. Dual-Energy CT for Assessment of the Severity of Acute Pulmonary Embolism: Pulmonary Perfusion Defect Score Compared With CT Angiographic Obstruction Score and Right Ventricular/Left Ventricular Diameter Ratio /Am. J. Roentgenol. - 2010. - Vol. 194. - P. 604-610.

75. Chan W.S., Dixon M.E. The «ART» of thromboembolism: a review of assisted reproductive technology and thromboembolic complication// Thromb Res. – 2008.- Vol.121 - №6 – p. 713-726

76. Cina G. Epidemiology, pathophisiology and natural history of venous thromboembolism / G.Cina, R.Marrd, C.Di Stasi et. al. / Raus. 1996. – Jul-Sep. – Vol. 21. - № 3. - p. 315 - 327.

77. Cohen A.T. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefit of thromboprophylaxis in medical patients. Cohen A.T., Alikhan R., Arcelus, et al. // Thromb Haemost. – 2005. – № 94. – p. 750–759.

78. Cohen A.T., Tapson V.F., Bergmann J.F. Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, Huang W, Zayaruzny M, Emery L, Anderson FA Jr; for the ENDORSE Investigators.

Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study // Lancet. — 2008. — Vol. 371. — p. 387-94.

79. Friedman R. Duration of prophylaxis for venous thromboembolism after total hip and knee arthroplasty:finding from the Global Orthopaedic Registry. J. Thromb. Haemost. 2003; 115: 1436.

80. Fries D, Innerhofer P, Streif W, Schobersberger W, Margreiter J, Antretter H, Hörmann C. Coagulation monitoring abd management of anticoagulation during cardiac assist device support/ Ann.Thorac. Surg. - 2003. - Vol.76, №5. - p.1593-1597.

81. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP et al. Prevention of venous thromboembolism. Chest 2001; 119 (suppl. 1): 132-75.

82. Giuntini C, Di Ricco G, Marini C., Melillo E, Palla A. Pulmonary embolism: epidemiology. Chest 1995;107:3S—9S

83. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. Lancet, 2012;379:1835–1846.

84. Gomez-Outes A. Direct oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism, with a focus on patients with pulmonary embolism: an evidence-based review/ A. Gomez-Outes, L. Suarez-Gea, R. Lecumberri, [et al.] // Vasc Health Risk Manag. - 2014. Vol. 10. - p. 627 - 639.

85. Ellis H., Moran B.J., Thompson J.N., Parker M.C., Wilson MS., Menzies D., McGuire A., Lower A.M., Hawthor R.J., O'Brien F., Buchan S., Crowe A.M. Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study. Lancet, 353 (9163), 1476-80, 1999

86. Haas. The use of a surgical patch coated with human coagulation factors in surgical routine: a multicenter postauthorization surveillance; Clin Appl Thromb Hemostat (2006); 12,4: 445-450

87. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2008. 28(3): 370–372.

88. Holbrook A., Schulman S., Witt D. M. Evidence-based management of anticoagulant therapy: antitrombotic therapy and prevention of trombosis, 9 th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines // Chest. 2012; 141 (2) (suppl): e152s-e184s.

89. Kearon C. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9thed: American College of Chest Physicians Evidence -Based Clinical Practice Guidelines / C. Kearon, E.A. Akl, A.J. Comerota etal. // Chest. – 2012. – Vol.141, №2, Suppl. – p. e419S-494S.

90. Kesteren P., Hanley J. Lotigbney A.D. Pregnancy-associated venous thrombosis /Phlebology:2012;27(Suppl.):73-80.

91. Kucher N. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients / Kucher N., Koo S., Quiroz R., et al. // N Engl J Med. – 2005. – № 352. – p. 969–977.

92. Kyrle P.A., Eichinger S. Deep vein thrombosis // Lancet. — 2005. — Vol. 365. — p. 1163-1174.

93. Laliberte F. Impact of Once –Daily Versus Twince-Daily Dosing Frequency jn Adherence to Chronic Medications among Patients with Venous Thromboembolism. Patient. 2013;6:213-224.

94. Lang T, Bauters A, Braun SL, Pötzsch B, von Pape KW, Kolde HJ, Lakner M. / Multi-centre investigation on referece ranges for ROTEM thromboelastometry //Blood Coagul. Fibrinolysis. - 2005. - Vol.16, № 4. - p. 301-310.

95. Leizorovicz A., Mismetti P. Preventing venous thromboembolism in medical patients // Circulation. — 2004. — Vol. 110 (Suppl. IV). — IV-13-IV-19.

96. Lower A.M., Hawthor R.J., Ellis H., O'Brien F., Buchan S., Crowe A.M. The impact of adhesions on hospital readmessions over ten years after 8849 open gynecological operations:an assessment from Surgical and Clinical Adhesions Research Study. BJOG, 107(7), 855-62,2000.

97. Luddington, R.J. Trombelastography/ thromboelastometry / R.J. Luddington// Clin. Lab. Haematol. - 2005. - Vil.27, № 2. - p.81-90.

98. Mahtani KR. Reminder packaging for emproving adherence to self-administered long – termmedications. Cochrane Database Syst. Rev. 2011. Sep7; (9).

99. Mahan C.E. Venous thromboembolism pharmacy intervention management program with an active, multifaceted approach reduces preventable venous thromboembolism and increases appropriate prophylaxis / C.E. Mahan, M.A. Hussein, A.N. Amin, A.C. Spyropoulos // Clin Appl Thromb. Hemost. - 2012. – Vol.18. - p.45-58.

100. Martinez-Gonzales J, Vila L, Rodrigues C. Bemiparin: second generation, low-molecular-weight heparin for treatment and prophylaxis of venous thromboembolism. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2008;6:6:793-802

101. Maynard,G. Preventing hospital associated venous thromboembolism:aguide-foreffectivequalityimprovement/G.Maynard.–Agency for Health care Research and Quality: Rockville. – 2015. – 80 p.

102. McCaffrey R. Development and testing ofa DVT risk assessment tool: providing evidence of validity and reliability / McCaffrey R., Bishop M., Adonis-Rizzo M., et al. // Worldviews Evid Based Nurs. – 2007. – № 4(1). – p. 14–20.

103. Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. Thromb Haemost. 2002;88:407–414.

104. Nainggolan L. World Needs to ENDORSE Better VTE Prevention // Medscape medical news. — 2008 (http://www.medscape.com/viewarticle/569795).

105. Nicolaides A.N., Fareed J., Kakkar A.K. Comerota AJ, Goldhaber SZ, Hull R, Myers K, Samama M, Fletcher J, Kalodiki E, Bergqvist D, Bonnar J,Caprini JA, Carter C, Conard J, Eklof B, Elalamy I, Gerotziafas G, Geroulakos G, Giannoukas A, Greer I, Griffin M, Kakkos S, Lassen MR, Lowe GD, Markel A, Prandoni P, Raskob G, Spyropoulos AC, Turpie AG, Walenga JM, Warwick D. Prevention and treatment of venous thromboembolism international consensus statement (guidelines according to scientific evidence) // Int. Angiol. — 2006. — Vol. 25. — p. 101-61.

106. Nördstrom M, et al. J Intern Med. 1992;232:155-60

107. Oger E. Thromb Haemost. 2000;83:657-60.

108. Pannucci C.J. In adequate venous thromboembolism risks tratification predicts venous thromboembolic events in surgical intensive care unit patients / iC.J.Pannucc, A.Obi,R.Alvarezetal. // J.Am.Coll.Surg. – 2014. – Vol.218. – p. 898-904

109. Pannucci C.J. Validation of the Caprini risk assessment model in plastic and reconstructive surgery patients / C.J. Pannucci, S.H. Bailey, G. Dreszeretal. // J.Am. Coll.Surg. – 2011. – Vol.212, №1. – p. 105-112.

110. Parker M.C., Ellis H., Moran B.J., Thompson J.N., Wilson MS., Menzies D., McGuire A., Lower A.M., Hawthor R.J., O'Brien F., Buchan S., Crowe A.M. Postoperative adhesions: ten-year follow-up of 12,584 patients undergoing lower abdominal surgery. Dis Colon Rectum, 44(6),822-29,2001.

111. Parker M.C., Wilson MS., Menzies D., Sunderland G., Clark D.N., Knight A.D., Crowe A.M. Surgical and Clinical Adhesions Research (SCAR) Grop. The SCAR-3 study: 5-year adhesion-related readmission risk following lower abdominal surgical procedures. Colorectal Dis, 7(6), 551-58, 2005.

112. Pengo V, Pegoraro C, Cucchini U et al. Worldwide management of oral anticoagulant therapy: the ISAM study J Thromb Thrombolysis. 2006; 21(1): 73-77.

113. Qubian H.S., Eid S.S., Ababneh H.A.Acguired and inherited thrombophilia:implication in recurrent IVFand embryo transfer failure//Hum Reprod -2006 - Oct. - Vol.21. - №10. - p.2694-8

114. Raskob G., Angchaisuksiri P., Blanco A., Buller H. et. al. Thrombosis: a major contributor to the global disease burden // J Thromb Haemost. - 2014. - Vol. 12. - p. 1580-90.

115. Rogers S.O. Multivariable predictors of postoperative venous thromboembolic events after general and vascular surgery: results from the Patient Safety in Surgery study / Rogers S.O., Kilaru R.K., Hosokawa P., et al. // Am Coll Surg. – 2007. – № 204. – p. 1211–1221.

116. Rowan BO, Kuhl DA, Lee MD, Tichansky DS, Madan AK. AntiXa levels in bariatric surgery patients receiving prophylactic enoxaparin. Obes Surg 2008;18:162-6

117. Salooja, N. Thromboelastometry/N. Salooja, D.J.Perry//Blood Coagul.Fibrinolysis. - 2001. - Vol.12. – p. 327-337.

118. Schneider A. Experimental Study Evaluating the Effect of a Barrier Method on Postoperative Intraabdominal Adhesions. Digestive Diseases and Sciences 2006, 51(3),566-570,2006

119. Sikirica V., Bapat B., Candrili S.D., Davis K. L.,Wilson M., Johns A. The inpatient burden of abdominal and gynecological adhesiolysis in the US/ BMC Surg, 2011; 11: 13: 1-9.

120. Silverstein, M.D., Heit, J.A., Mohr, D.N., et al. “Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study.” Arch Intern Med 158 (1998): 585–93

121. Seaman H.E., Vries C.S., Farmer R.D. // Hum. Reprod. - 2003. - №18 (3). – p. 522-526.

122. Spyropoulos A.C. The use of weighted and scored risk assessment models for venous thromboembolism / A.C. Spyropoulos, T.Mc Ginn, A.A. Khorana // Thromb. Haemost. – 2012. – Vol.108, №6. – p.1072-1076

123. Stein P. D., Matta F., Musani M. H., Diaczok B. Silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis: a systematic review //Am J Med. 2010. - № 123. - p. 426-431.

124. Thromboelastometry - a new method supporting the therapapeutical decisions in the coagulopathy based on the Hartets thromboelastography/ Trzebicki J, Kuzminska G, Domagala P. // Pol. Merkur.lekarski. – 2009.- Vol.27 (158). – p. 85-91.

125. Trombelastography. Present and future perspectives in clinical practice. Di Benedetto P, Baciarello M, Cabetti L, Martucci M, Chiaschi A, Bertini L. //Anestesiol.-2003. - Vol.69. – p. 501-515.

126. Van Es J Clot resolution after 3 weeks of anticoagulant treatment for pulmonary embolism: comparison of computed tomography and perfusion scintigraphy. J Thromb Haemost 2013;11:679-85.

127. Viscolic T., Salek S. Z., Sokolic V, et al. Successful use of recombinant factor VIIa for massive bleeding after caesarean section due to HELLP syndrome // Acta Haematol. - 2002. - Vol. 108. - p. 162–163.

128. Virchow R. Thromboseundembolie. Gefässentzündungund septic infection/ R.Virchow // Gesammelte Abhandlun genzur wissens chaft lichen Medicin.–Frankfurtam Main:VonMeidinger&Sohn, 1856. – p.219–732.

129. Watson H. et.al. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis. Br J Haematol.2015Sep;170(5):640-8.

130. Weitz, J. New antithrombotic drugs: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th ed.)/ J. Weitz, J. Hirsh, M.M. Samama // Chest. - 2008. - Vol.133. - p. 234-256.

131. White R.H. The Epidemiology of Venous Thromboembolism/ R.H. White Circulation, 2003. Vol 107, № 23, suppl. 1. p. 14 – 18.

132. Zedler BK Does packaging with a calendar feature improve adherence to self – administered medication for long – term use? A systematic review. Clin. Ther. 2011. Jan; 33(1):62-73.

133. Walker CK, Sandmann EA, Horyna TJ, Gales MA. Increased enoxaparin dosing for venous thromboembolism prophylaxis in general trauma patients. Ann Pharmacother 2017;51:323-31

134. Wall V, Fleming KI, Tonna JE, Nunez J, Lonardo N, Shipley RW, et al. Anti-Factor Xa measurements in acute care surgery patients to examine enoxaparin dose. Am J Surg 2018;216:222-9.

135. www.hemacore.com