

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА И ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

**И.О. БУШТЫРЕВА, А.А. ДЮЖИКОВ, М.П. КУРОЧКА, Е.Ю. ЛЕБЕДЕНКО,
А.Е. ОРЛОВ, М.В. МАЛЕВАННЫЙ, Н.Б. ЛАУРА**

*Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Ростовского государственного
медицинского университета (зав. каф. - д.м.н., проф. И.О. Буштырева)
Нахичеванский пер., 29, Ростов-на-Дону 344022, Россия*

Проведена оценка основных параметров системы гемостаза и показателей липидного метаболизма для определения их возможной причастности к развитию тромбозмболических осложнений, возникающих после оперативных вмешательств, выполняемых по поводу гиперпластических процессов органов репродукции. Выявлены информативные и прогностические параметры этих систем, которые, наряду с неспецифическими факторами риска (хроническими заболеваниями), позволяют объективно оценить степень риска тромбозмболических осложнений уже на дооперационном этапе обследования. Разработан алгоритм профилактических и диагностических мероприятий, заключающийся в комплексном подходе к оптимизации ведения пациенток групп «высокого риска» по развитию тромбозмболических осложнений.

Тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВНК) – нередкое опасное осложнение, возникающее у пациенток, перенесших гинекологические оперативные вмешательства по поводу патологических процессов органов малого таза. Роль хирургического вмешательства, как главного фактора, способствующего развитию ТГВНК, а в дальнейшем – посттромбофлебитической болезни (ПТБ), не вызывает сомнения и подтверждается данными многочисленных исследований [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9].

Отсутствие литературных данных об особенностях функционирования системы гемостаза и липидного профиля у женщин с гиперпластическими процессами органов репродуктивной системы (ГПОРС) и их возможной причастности к развитию тромбозмболических осложнений, возникающих после гинекологических оперативных вмешательств, определило наш интерес к изучению основных параметров этих важнейших гомеостатических систем у пациенток, имеющих те или иные неспецифические факторы тромбориска в до- и послеоперационном периоде.

Материал и методы исследования.

Основным принципом формирования клинических групп (II и III) являлось наличие факторов риска развития тромботических осложнений – варикозное расширение вен нижних конечностей и малого таза, а также характер течения послеоперационного периода.

I (контрольную) группу составили 34 здоровые женщины репродуктивного возраста ($46,1 \pm 3,1$ лет) без клинических признаков гиперпластических процессов органов репродуктивной системы и факторов риска тромбозов и эмболий.

II группа представлена 50 пациентками (средний возраст $47,2 \pm 2,3$ лет), госпитализированными в гинекологическое отделение для выполнения плановых оперативных вмешательств по поводу гиперпластических процессов органов репродуктивной системы (миомы, эндометриоза, кистом, гиперпластических процессов эндометрия) с благоприятным течением послеоперационного периода в отношении тромбозмболических и инфекционных осложнений.

В III клиническую группу вошло 36 пациенток (средний возраст $48,3 \pm 2,2$ лет), у которых также выполнялись хирургические вмешательства различного объема по поводу гиперпластических процессов органов репродуктивной системы. В этой группе больных послеоперационный период осложнился развитием тромбоза в системе нижней полой вены.

При распределении пациенток не ограничивались выяснением лишь тромботического семейного анамнеза, подробно выяснялся акушерский и общесоматический анамнез у

родителей, учитывалась роль генетических дефектов гемостаза, патологических состояний, предрасполагающих к тромбозу. Значительную роль при опросе уделяли наличию отягощенной наследственности, а именно – наличию у близких родственников артериальных, венозных тромбозов, тромбоэмболий, сердечно-сосудистых заболеваний (табл. 1).

Таблица 1

**Наличие отягощающих факторов риска тромбообразования
у близких родственников**

Группа	Факторы риска тромбообразования									
	тромбозы		варикозное расширение вен		артериальная гипертензия		заболевания сердца		сочетание факторов	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
II	22	44,0	20	40,0	16	32,0	4	8,0	7	14,0
III	14	38,8	24	66,6	8	22,2	-	-	18	50,0

Пациенткам трех клинических групп при объективном исследовании проводился общий гинекологический осмотр, УЗИ органов малого таза и молочных желез, ультразвуковое ангиосканирование. При наличии тромбоза системы нижней полой вены пациенткам выполняли рентгенконтрастную флебографию, которая является высокоинформативным методом исследования венозного русла и локализации тромба.

При клиническом обследовании пациенток детально выясняли акушерский и гинекологический анамнез, возраст менархе, паритет, контрацептивное поведение, сексуальную активность, наличие гинекологических заболеваний (табл. 2) оперативных вмешательств и их исходы, наличие экстрагенитальной патологии (табл. 3).

Таблица 2

Частота встречаемости гинекологических заболеваний у обследуемых пациенток

Группа	Заболевания									
	ИППП		воспалительные заболевания ОМТ		патология шейки матки		внематочная беременность		синдром тазовых болей	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
II (n=50)	10	20	15	30	6	12	5	10	6	12
III (n=36)	18	50	20	55	14	38	12	33	22	61

Результаты исследования и обсуждение.

При оценке индекса массы тела (ИМТ) у обследуемых пациенток II группы ожирение диагностировалось в 48%, в III группе в 31,1% случаев. Избыточная масса тела регистрировалась во II группе в 4%, в III – в 88,8%.

Изучение особенностей системы гемостаза у больных исследуемых групп выявило уже в дооперационном периоде активацию сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза, характеризующуюся высокими показателями САТ и ИАТ, на фоне низких значений ДТА (табл. 4).

Таблица 3

Частота встречаемости экстрагенитальной патологии у обследуемых пациенток

Экстрагенитальная патология	2 группа		3 группа	
	абс.	%	абс.	%
Гипертензия	24	48	16	44,4
Ожирение	24	48	11	31,1
Анемия	16	32	16	44,4
Варикозное расширение вен	50	100	36	100
Заболевания мочевыделительной системы	16	32	8	22,2
Заболевания позвоночника	16	32	16	44,4
Заболевания желудочно-кишечного тракта	26	52	16	44,4
Заболевания щитовидной железы	10	20	-	-
Патология сердца	12	25	8	22,2

При анализе плазменно-коагуляционного звена гемостаза у больных II и III групп в дооперационном периоде выявлены более высокие показатели продуктов паракоагуляции (Ф«В», РФ, ФМК) в сравнении с контрольной группой, что свидетельствует о поступлении в кровоток тканевого тромбопластина и других факторов коагуляции и появлении в кровотоке повышенного количества тромбина. При этом, показатели фибриногена до операции оказались значительно ниже в III группе в сравнении со II и контрольной (табл. 4).

Уровень свободного гепарина и АТ III оказался достоверно более низким во II и особенно в группе, осложнившейся тромбозами (III группа) (табл. 4). При корреляционном анализе показателей антикоагулянтного потенциала крови и уровня тромбина у пациенток II и III групп выявлена обратная зависимость ($r_{\text{Ф«В»/АIII}} = -0,71$; $r_{\text{ФМК/АIII}} = -0,76$; $r_{\text{РФ/АIII}} = -0,66$; $r_{\text{Ф«В»/Г}} = -0,68$; $r_{\text{ФМК/Г}} = -0,62$; $r_{\text{РФ/Г}} = -0,70$).

Несмотря на однонаправленность изменений в показателях плазменного гемостаза в обеих исследуемых группах, наиболее выраженная недостаточность антикоагуляционного потенциала, определяющая повышенную уязвимость в плане роста опасности возникновения тромбоза, обнаруживалась у больных III группы.

Анализ системы фибринолиза у больных II и III исследуемых групп до операции отчетливо показал удлинение времени лизиса зуглобулиновой фракции сгустка, что является неоспоримым фактом существенно более низкой фибринолитической активности по сравнению с контролем при наличии высокого уровня продуктов деградации фибриногена (табл. 4).

Результаты исследования реологических свойств крови у больных II и III групп до операции выявили достоверное уменьшение текучести крови у больных с развернутой картиной тромбоза, связанной с агрегацией эритроцитов и снижением их свободной седиментации, что, в конечном счете, является следствием повышенного уровня тромбина в кровотоке (табл. 4).

Результаты проведенного корреляционного анализа параметров гемостазиограмм продемонстрировали высокую положительную зависимость между показателями уровня тромбина и параметрами, характеризующими нарушение микроциркуляции ($r_{\text{Ф«В»/АЭ}} = 0,71$; $r_{\text{Ф«В»/САТ}} = 0,74$; $r_{\text{ФМК/АЭ}} = 0,76$; $r_{\text{ФМК/САТ}} = 0,81$; $r_{\text{РФ/АЭ}} = 0,72$; $r_{\text{РФ/САТ}} = 0,77$).

Таблица 4

**Система гемостаза и показатели липидного спектра крови
у пациенток исследуемых групп.**

Показатели	I группа (n=34)		II группа (n=50)		III группа (n=36)	
	контроль	до операции	после операции	до операции	после операции	
Система гемостаза и реологических свойств крови						
Кол-во тромбоцитов, (10 ⁹ /л)	273,2±7,8 ₁	266,5±9,28	319,5±20,1	289,4±16,1	293,7±18,52	
САТ, (%)	8,84±0,22	32,7** ¹ ±3,78	27,31** ¹ ±3,88	33,1** ¹ ±2,4	32,4** ¹ ±5,6	
ИАТ, (%)	54,5±4,50	75,1** ¹ ±2,27	74,1** ¹ ±2,51	71,8** ¹ ±9,1	73,31** ¹ ±6,22	
ДТА, (%)	22,2±3,50	12,9* ¹ ±1,33	12,51* ¹ ±2,42	15,2* ¹ ±1,4	14,92* ¹ ±2,87	
Фибриноген, (г/л)	2,77±0,13	3,17±0,24	3,00±0,18	2,07±0,04	2,99±0,22	
Фибриноген "В", (г/л)	0,82±0,04	5,10*** ¹ ±0,5 ₉	6,19*** ¹ ±0,48	5,81*** ¹ ±0,26	6,39*** ¹ ±0,57	
ФМК, (г/л)	0,17±0,01	1,84** ¹ ±0,19	2,25*** ¹ ±0,31	1,90** ¹ ±0,09	2,03** ¹ ±0,15	
РФ, (г/л)	0,65±0,01	1,97** ¹ ±0,22	2,56** ¹ ±0,47	2,16** ¹ ±0,47	2,31** ¹ ±0,27	
Гепарин, (г/л)	0,33±0,01	0,25* ¹ ±0,02	0,26* ¹ ±0,01	0,20* ¹ ±0,01	0,23* ¹ ±0,02	
АТ III, (%)	93,7±6,21	71,2** ¹ ±4,83	68,5** ¹ ±7,50	68,7** ¹ ±5,2	67,3** ¹ ±6,50	
Ф/Г	0,48±0,01	2,41** ¹ ±0,28	3,37** ¹ ±0,65	3,23** ¹ ±0,52	3,57** ¹ ±0,49	
ОФА, (%)	164,9±3,8	227,1** ¹ ±14, ₄	255,0* ¹ ±21,0	189,0* ¹ ±11,7	194,0* ¹ ±13,2	
ПДФ, (г/л)	0,10±0,01	0,50** ¹ ±0,09	0,30** ¹ ±0,06	0,46** ¹ ±0,06	0,41** ¹ ±0,09	
Гематокрит	38,1±0,69	38,8±1,58	34,6±0,99	40,8±0,81	38,3±0,94	
ССЭ	55,0±0,49	53,1±2,29	61,2±1,58	42,3±3,62	43,7±2,89	
АЭ	9,29±0,08	16,69* ¹ ±2,67	10,20±2,31	29,5** ^{1,2} ±3,04	27,53** ^{1,2} ±1,7	
Липидный спектр крови						
Общ. ХС	4,62±0,93	5,86* ¹ ±0,34	5,45±0,18	6,8* ¹ ±0,07	6,50±0,04	
ХС αЛП	1,12±0,09	1,33±0,08	1,29±0,05	1,39±0,03	1,35±0,02	
ХСβ + преβЛП	3,01±0,07	4,16* ¹ ±0,20	4,16* ¹ ±0,18	4,87** ¹ ±0,06	5,15** ¹ ±0,02	
ИА	2,16±0,09	3,46* ¹ ±0,23	3,25* ¹ ±0,18	3,9* ¹ ±0,01	3,80* ¹ ±0,04	
ТГ	1,4±0,05	2,11* ¹ ±0,12	2,21* ¹ ±0,10	2,1* ¹ ±0,02	1,90±0,01	

Примечание: * - p < 0,05; ** - p < 0,01; *** - p < 0,001

¹ - достоверные различия по сравнению с I группой;

² - достоверные различия по сравнению со II группой;

³ - достоверные различия по сравнению с III группой.

Представленные данные свидетельствуют о наличии у больных с ГПОРС и варикозной болезнью уже в исходном состоянии перед операцией хронического ДВС-синдрома в стадии гиперкоагуляции. С другой стороны, быстрый лизис плазменных микросгустков определяет его компенсаторный характер. Отчетливо прослеживается увеличение

вязкости крови у больных III группы уже до операции, что еще больше усугубляет нарушения микроциркуляции на фоне увеличенного тромбогенного потенциала и способствует дальнейшему повреждению эндотелия. В условиях сохраненных регуляторных механизмов организма тромбоз в дооперационном периоде не развивается у больных II и III групп, но предстоящее оперативное лечение, как фактор риска тромбообразования, может привести к срыву компенсации в виде тромбоэмболического осложнения.

Таким образом, информативными маркерами в предоперационном периоде, свидетельствующими об уже имеющихся серьезных гомеостатических сдвигах в системе гемостаза, являются следующие параметры в III группе: высокие показатели САТ, ИАТ, продуктов паракоагуляции (Ф «В», ФМК, РФ), комплекса Ф/Г, ПДФ, АЭ, низкие значения ДТА, АТ III, свободного гепарина и ферментативного фибринолиза. Вовремя оценив их, можно существенно снизить риск развития тромботических осложнений в послеоперационном периоде.

В процессе анализа послеоперационного состояния системы гемостаза установлено, что в обеих клинических группах остается высокой функциональная активность тромбоцитов по сравнению с контрольной группой на фоне уменьшения свободно циркулирующих тромбоцитарных агрегатов (табл. 4), что связано с их использованием в основном в зоне операции.

У пациенток II и III групп активируется плазменный гемостаз, что связано с поступлением во время операции прокоагулянтных факторов, в частности тромбопластина. Некоторое снижение фибриногена в кровотоке у пациенток III группы связано с его использованием в зоне операции и тромбоза. В ответ на дальнейшую активацию системы гемостаза у больных II-III группы снижается количество свободного гепарина и АТ III, и происходит дальнейшее увеличение времени лизиса сгустка зуглобулиновой фракции плазмы крови, но при этом снижается уровень ПДФ (табл. 4).

Текущесть крови у больных III клинической группы после операции снижается в условиях повышения показателя АЭ по сравнению с таковым во II группе и контроле. Отчетливо прослеживающиеся гиперкоагуляционные нарушения в II группе до операции нарастают в послеоперационном периоде в сочетании с изменением реологических свойств крови. Таким образом, наряду с выявленными информативными маркерами тромбоэмболических осложнений у больных с гиперпластическими процессами органов репродукции, прогностическим является показатель АЭ.

При анализе показателей обмена липидов отмечают достоверно более высокие уровни общего холестерина во II и III группах до операции по сравнению с контрольной за счет фракций ЛПНП и ЛПОНП (табл. 4). Наиболее высокие показатели атерогенных фракций липопротеидов выявлены в III группе больных с неблагоприятным послеоперационным периодом, что подтверждает данные о том, что гиперхолестеринемия способствует действию агрегирующих факторов.

Уровень липопротеидов высокой плотности во II и III группе до операции существенно не отличался от показателей в контрольной (табл. 4). Достоверно более высокие цифры ЛПНП и ЛПОНП во II, и особенно в III группе, до операции закономерно отразились на величине ИА, который оказался существенно более высоким в группе больных с неблагоприятным послеоперационным периодом (табл. 4). При изучении уровня триглицеридов до операции у больных обеих исследуемых групп отмечены их достоверно более высокие значения по сравнению с контролем.

Результаты коррелятивного анализа показателей липидного метаболизма (ХС, ИА) и параметров, отражающих нарушения в системе гемостаза (продуктов паракоагуляции – Ф«В», РФ, ПДФ; САТ, ОФА), показали высокую положительную связь: $r_{ХС/ОФА}=0,76$; $r_{ИА/ОФА}=0,69$; $r_{ХС/САТ}=0,78$; $r_{ИА/САТ}=0,67$; $r_{Ф«В»/ХС}=0,73$; $r_{РФ/ХС}=0,74$; $r_{Ф«В»/ИА}=0,68$; $r_{РФ/ИА}=0,72$. Подобная коррелятивная взаимосвязь выявлена между уровнем ХС, ИА и показателем реологических свойств крови (АЭ) $r_{ХС/АЭ}=0,68$; $r_{ИА/АЭ}=0,66$.

В послеоперационном периоде уровни ХС и ИА оставались на достоверно более высоких значениях у больных II и III групп по сравнению с дооперационными (табл. 4). В обеих исследуемых группах после оперативного вмешательства высокому значению показателей, характеризующих уровень тромбина (Ф«В», ФМК, РФ), соответствовали повышенные показатели общего холестерина и ИА ($r_{\text{Ф«В»/ХС}} = 0,69$; $r_{\text{ФМК/ХС}} = 0,73$; $r_{\text{РФ/ХС}} = 0,70$; $r_{\text{Ф«В»/ИА}} = 0,66$; $r_{\text{ФМК/ИА}} = 0,71$; $r_{\text{РФ/ИА}} = 0,74$). Схожие коррелятивные взаимоотношения отмечаются у пациенток обеих клинических групп в послеоперационном периоде между составляющими липидного спектра (ХС, ИА), общей фибринолитической активностью и спонтанной агрегацией тромбоцитов - $r_{\text{ХС/ОФА}} = 0,74$; $r_{\text{ИА/ОФА}} = 0,66$; $r_{\text{ХС/САТ}} = 0,68$; $r_{\text{ИА/САТ}} = 0,71$.

Сохраняющиеся в послеоперационном периоде высокие показатели агрегации эритроцитов, наиболее выраженные у пациенток с неблагоприятным течением послеоперационного периода, вполне закономерны при такой динамике показателей липидного спектра крови (ХС, ИА) и характеризуются высокой коррелятивной взаимосвязью $r_{\text{ХС/АЭ}} = 0,67$; $r_{\text{ИА/АЭ}} = 0,69$.

Таким образом, самые неблагоприятные, с точки зрения адаптационных позиций, гиперкоагуляционные сдвиги, характеризующие ДВС-синдром и нарушения в липидном метаболизме, отмечаются у больных с неблагоприятным течением послеоперационного периода в отношении тромбоза. Немаловажным фактором риска развития тромбоза, в дополнение к общеизвестным, является наличие гиперпластических процессов органов репродукции.

Существенным также следует признать длительность воздействия факторов риска тромбообразования (хронических заболеваний). Кроме того, дополнительное ятрогенное воздействие (неоднократные выскабливания полости матки при послеродовом метроэндомиометрите) приводит к избыточному тромбообразованию, нарушая механизм гемокоагуляции, обладающий чрезвычайно важной протективной функцией - ограничение и изоляция очага инфицирования. Относительно благоприятный исход тромбозов у обследованных больных определен, вероятно, проведением своевременных профилактических мероприятий (имплантация кава-фильтра), предотвращающих фатальный исход оперативного вмешательства - тромбоэмболию легочной артерии.

На основании проведенных исследований нами разработан алгоритм профилактических и диагностических мероприятий, заключающийся в комплексном подходе к оптимизации ведения пациенток групп «высокого риска» по развитию тромбоэмболических осложнений (рис. 1). Мы полагаем, что использование разработанного алгоритма представляется перспективным не только в плане адекватной оценки факторов тромбориска и исходного состояния системы гемостаза у пациенток с гиперпластическими процессами органов репродукции, но и для прогнозирования вариантов течения послеоперационного периода.

При планировании профилактических мероприятий тромбоэмболических послеоперационных осложнений необходимо проводить количественный и качественный анализ факторов риска их развития с акцентом на длительность и степень стрессового воздействия.

У пациенток с гиперпластическими процессами органов репродуктивной системы и высокой степенью риска тромбоэмболических осложнений на дооперационном этапе обследования, наряду с исследованиями системы гемостаза и липидного спектра крови, необходимо выполнять УЗ триплексное сканирование сосудов венозной системы малого таза и нижних конечностей.

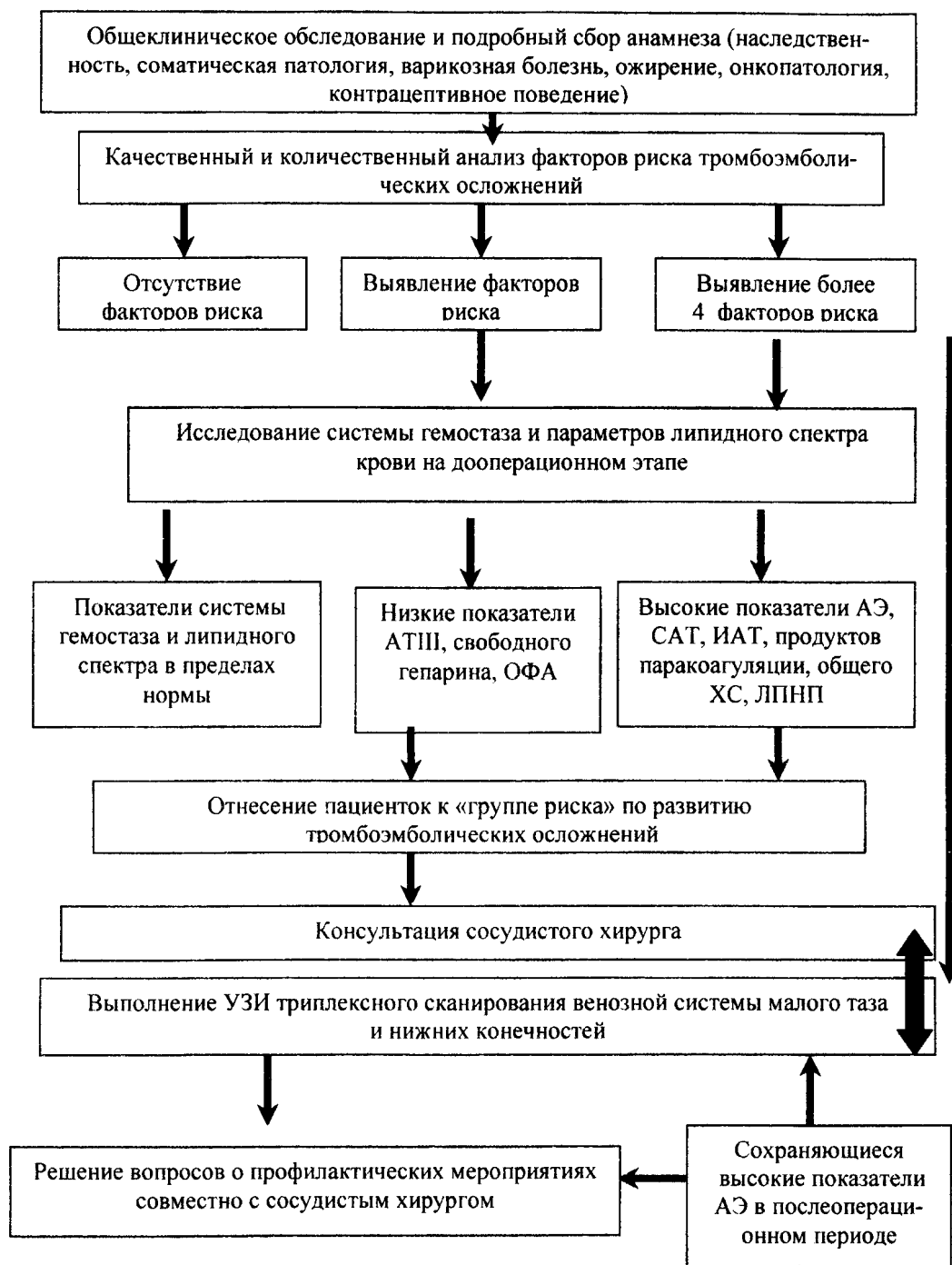


Рис.1. Алгоритм обследования пациенток с гиперпластическими процессами органов репродуктивной системы в дооперационном периоде

При отнесении пациенток с гиперпластическими процессами органов репродуктивной системы к группе «высокого риска» по развитию тромбоэмболических осложнений и получении вышеописанных прогностических маркеров, вопрос о профилактических мероприятиях необходимо решать совместно с сосудистыми хирургами.

Литература

1. Лйламазян Э.К. Планирование семьи. Методы контрацепции. С. Петербург.-СОТИС.-1997.-С.181.
2. Баешко А.А. Послеоперационный тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболия легочной артерии. М.-Триада-Х.- 2000.-С.131.
3. Балуда В.П., Деянов И.И., Балуда М.В., Киричук В.Ф., Язбурскии Г.Б. Профилактика тромбозов.— Саратов.- 1992. — 175 С.
4. Колесов А.А. Профилактика тромбоэмболических осложнений у больных со злокачественными новообразованиями гениталий до- и после операции //Автореферат дисс...канд. мед. наук - М. - 1987. - С.-22.
5. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбоэмболические состояния в акушерской практике. М.- 2001.- С.703.
6. Савельев В.С. // Consilium medicum.-М-Том 2. - №4. -2000. - С.1-10.
7. Савельев В.С. Флебология. М., «Медицина».-2001.- С.659.
8. Akkad A., Al-Azzawi F. // Human Reproduction. — 1998 - V. 13(6). — P. 1449-54.
9. Clarke-Pearson D.L., Delong E., Syrian I.S. // Obstet. Gynecol. - 1990. - Vol. 75. - N 4 - P. 684—689.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТ III - антитромбин III	ФМК – фибрин-мономерные комплексы
ОФА – общая фибринолитическая активность	ПДФ – продукты деградации фибрина
CAT – спонтанная агрегация тромбоцитов	АЭ – агрегация эритроцитов
ССЭ – свободная седиментация эритроцитов	ХС - холестерин
ДТА – дезагрегация тромбоцитарных агрегатов	ЛПНП - липопротеины низкой плотности
ИАТ – индуцированная агрегация тромбоцитов	ЛПВП - липопротеины высокой плотности
Ф «В» -- фибриноген «В»	ИА - индекс атерогенности
Ф/Г -- фибриноген / гепарин	ТГ - триглицериды
	РФ – растворимый фибрин

COAGULATION SYSTEM AND BLOOD LIPIDS IN WOMEN WITH HYPERPLASTIC DISEASES OF REPRODUCTIVE ORGANS

**I.O. BUSHTYREVA, A.A. DUZHIKOV, M.P. KUROCHKA, E.U. LEBEDENKO,
A.E. ORLOV, M.V. MALEVANNIJ, N.B. LAURA**

Department of obstetrics and gynecology № 3 (head of the department —
prof. I.O.Krizhanovskaya), Rostov state medical university
29, Nahichevansky, Rostov-on-Don 344022, Russia

Main characteristics of coagulation system were assessed to define their role in development of thromboembolia after gynecological surgeries in patients with hyperplastic diseases of reproductive organs. The most important parameters were revealed, which together with assessment of nonspecific risk factors (chronic pathological conditions) allow to evaluate risk of thromboembolia before surgery. We present algorithm of diagnostic and preventive measures, which have to be fulfilled before surgery in patients with high risk of thromboembolia.