



В.Ф. Беженарь¹, Ю.В. Цвелев¹,
А.И. Левшанков², И.Б. Каплун¹,
А.В. Щеголев², Д.В. Кандыба³,
А.В. Савелло³

Кафедра акушерства и гинекологии
им. А.Я. Красовского¹,
Кафедра анестезиологии
и реаниматологии²,
Кафедра нейрохирургии³
Военно-медицинской академии,
Санкт-Петербург

ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ В АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

■ В клинической лекции рассмотрены этиология, патогенез, принципы диагностики и методы лечения тромбоэмболических осложнений, которые наиболее часто встречаются в практике акушера-гинеколога. Представлены собственные клинические наблюдения, позволившие авторам сформулировать основные принципы профилактики тромбоэмболий в акушерстве и гинекологии.

■ **Ключевые слова:** тромбоэмболия легочной артерии, тромбоэмболические осложнения, тромбоз глубоких вен, гинекологические операции, осложнения беременности и родов, низкомолекулярные гепарины

Актуальность проблемы

Профилактика тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у больных хирургического профиля — серьезная проблема современного здравоохранения. Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) — ведущая причина летальности после гинекологических операций по поводу рака и обуславливает примерно 20% случаев смерти после гистерэктомии [7, 9, 10]. Факторами риска ТЭО во время беременности являются: кесарево сечение, тяжелый гестоз, ожирение, гипертоническая болезнь, применение комбинированных оральных контрацептивов до беременности и др. Тромбоз глубоких вен (ТГВ) при беременности возникает в 5–6 раз чаще, чем у небеременных женщин аналогичного возраста, а при оперативном родоразрешении — в 10–15 раз [5, 8, 9]. ТЭЛА — наиболее частая причина материнской смерти [5]. В связи с этим важнейшей задачей акушерства и гинекологии следует признать профилактику ТЭО. Степень риска ТЭО и основные принципы их профилактики отражены в принятых Международном [7], Европейском [13] и Российском [8] консенсусах. Однако на сегодняшний день некоторые вопросы остаются не вполне ясными и не решенными. В частности, необходимо проведение или завершение обширных международных исследований для выработки рекомендаций по следующим вопросам [7]:

- уточнение дозы низкомолекулярного гепарина (НМГ) при высоком риске интраоперационного кровотечения и экстренных операциях;
- уточнение продолжительности профилактического применения антикоагулянтов в послеоперационном периоде при сохраняющемся высоком риске ТЭО;
- определение оптимальной продолжительности и методов лечения тромбозов, развившихся во время беременности.

Этиология

Несмотря на серьезные успехи и достижения в области современной гемостазиологии, а также широкое применение антикоагулянтов в клинической практике, частота тромботических осложнений в акушерской практике, а также после гинекологических операций не имеет тенденции к снижению. Чаше тромбозы встречаются при сопутствующих ишемической болезни сердца (ИБС), гипертонической болезни, сахарном диабете

и других заболеваниях, в послеоперационном и послеродовом периодах, нередко поражая сердце, головной мозг, легкие, почки и другие жизненно важные органы. Учащение частоты тромбозомболической болезни обусловлено, с одной стороны, увеличением числа сердечно-сосудистых заболеваний, при которых тромбозы встречаются наиболее часто, с другой — расширением показаний для оперативного лечения ряда заболеваний, ростом частоты оперативного родоразрешения. Не всегда в должной мере учитываются факторы риска тромбообразования и те воздействия на гемостаз, которые происходят в организме в период беременности, а также в результате оперативных вмешательств и заболеваний. Этому также способствуют и внутривенные инфузии ряда лекарственных средств, раздражающих и травмирующих эндотелий сосудистой стенки, широкое применение стероидных гормонов и их аналогов, угнетающих фибринолиз. Степень риска тромбообразования возрастает с возрастом, при ожирении, злокачественных опухолях, повторных операциях, курении [1].

Общая частота тромбозомболических осложнений после гинекологических операций достигает 20 % и сравнима с показателями после хирургических операций [9, 11]. ТЭЛА является ведущей причиной летальности после онкогинекологических операций. ТГВ при беременности возникает у 0,13–0,5 на 1000 родоразрешившихся женщин и у 0,61–1,5 на 1000 в послеродовом периоде [12]. Повышена частота ТГВ у женщин, принимающих гормональные препа-

раты с содержанием 50 мкг и более эстрогенов. Оральные контрацептивы с низкими дозами эстрогенов увеличивают опасность возникновения ТГВ на фоне тромбофилических состояний (лейденовская мутация фактора V, резистентность к активированному протеину С (aPC-резистентность, гипергомоцистеинемия) и др.). Наиболее важными факторами риска ТЭЛА при беременности являются кесарево сечение, возраст матери и тромбофилические состояния.

Достаточно редким состоянием является врожденная предрасположенность к тромбозам. Частота врожденной тромбофилии у больных с ТГВ приближается к 8 % [13]. Степень риска ТЭО оценивается по модифицированной классификации С. Samama, М. Samama (1999) [14] (табл. 1), так как от нее зависит частота развития ТЭО (табл. 2).

Патогенез

Патогенез тромбообразования на сегодняшний день представляется весьма сложным и, к сожалению, отнюдь не до конца изученным. Причинно-следственные отношения между разными тромбогенными проявлениями не однозначны. Тем не менее бесспорным считается то, что определяющим в развитии тромбоза является состояние сосудистой стенки, снижение ее антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической активности вследствие атеросклеротического, инфекционного, иммунного, механического, метаболического и других повреждений эндотелия, его дисфункции. При

Таблица 1

Степени риска послеоперационных ТЭО в акушерстве* и гинекологии (по С. Samama и М. Samama, 1999, в модификации)

Риск	Факторы риска, связанные с:	
	операцией	состоянием больной
Низкий (IA)	I. Неосложненные вмешательства продолжительностью до 45 мин (аппендэктомия, лапароскопия, аборт, роды, гистероскопия).	A. Отсутствуют
Умеренный (IB, IC, PA, PB)	II. Большие вмешательства (холецистэктомия, кесарево сечение, субтотальная гистерэктомия)	B. Возраст > 40 лет Варикозные вены Недостаточность кровообращения Постельный режим > 4 дней Инфекция Ожирение Послеродовый период (1 месяц)
Высокий (IIC, IIIA, IIIB, IIIC)	III. Расширенные вмешательства (тотальная гистерэктомия, расширенная гистерэктомия)	C. Онкологические заболевания ТГВ и ТЭЛА в анамнезе Паралич нижних конечностей Тромбофилии
* — риск ТЭО у акушерских пациенток с преэклампсией и другими факторами неизвестен, однако необходимо учитывать возможность профилактики.		

Таблица 2

Частота развития венозных ТЭО в зависимости от степени риска (по E. Salzman и J. Hirsh., 1982)

Степень риска	Частота осложнений (по данным объективных тестов)		
	Тромбоз вен голени, %	Тромбоз проксимальных вен, %	Смертельная легочная эмболия, %
Низкая	< 10	< 1	< 0,01
Умеренная	10–40	2–10	0,1–0,7
Высокая	40–80	10–30	1–5

этом снижается простаглицлиногенерирующая способность сосудистой стенки, появляется возможность контакта тромбоцитов с субэндотелием и интенсивного поступления в кровоток активаторов агрегации тромбоцитов. В свою очередь, повреждение сосудистой стенки приводит к выключению ее рецепторного аппарата и местной депрессии фибринолиза, замедлению процесса лизиса тромба [6].

В послеоперационном (послеродовом) периоде у женщин, находящихся в малоподвижном состоянии, в связи с нарушением циркуляции крови создаются условия для образования тромбов, особенно в венах нижних конечностей. В III триместре беременности возрастает физиологическая гиперкоагуляция и снижается фибринолиз, а в родах увеличивается венозный стаз и происходит повреждение сосудов, т. е. присутствуют все компоненты триады Вирхова, вызывающие внутрисосудистое тромбообразование. Патологическое течение родов (слабость или дискоординация родовой деятельности, патологическая кровопотеря, оперативное родоразрешение и др.) может привести к прогрессированию тромботического процесса [2, 5, 6].

При замедлении внутрисосудистого кровотока изменяется эндотелий сосудов, нарушается его питание, возникают локальные расстройства метаболизма с понижением рН среды, незначительный гемолиз эритроцитов, при которых в кровоток поступают АДФ, эритроцитарный тромбопластин, стимулирующие адгезию и агрегацию тромбоцитов, активацию системы гемостаза. Следовательно, создаются условия для адгезии тромбоцитов к стенке сосудов с замедленным кровотоком, их агрегации, накопления тромбина с последующим образованием тромбов. Значение в тромбогенезе изменений свойств самой крови (исключая врожденную тромбофилию) проявляется только при повреждении сосудистой стенки (от атеросклеротического, воспалительного до метаболического). При интактном состоянии сосудистой стенки тромбоз в принципе не возможен даже при изменении свертываемости крови (депрессии антикоагулянтного потенциала и фибринолиза).

Важно понимать, что механизмы артериального и венозного тромбоза различны. Если при

артериальном тромбозе ведущим механизмом является поражение и дисфункция сосудистой стенки и активация тромбоцитов, то тромбообразование в венозном русле связано с системной гиперкоагуляцией, замедлением и нарушением кровотока [4].

В результате поражения клапанного аппарата сердца, особенно митрального клапана в сочетании с мерцательной аритмией, может развиваться внутрисердечный тромбоз. Постоянное присутствие в активном кровотоке инородного тела (искусственные клапаны сердца), травма крови, хронический ревматический или инфекционный эндокардит, изменения гемодинамики, стенозирующий эффект внутрисердечного клапана в течение многих лет болезни predisполагают к тромбообразованию.

Клиническая диагностика

ТЭЛА развивается остро. Появляются тахикардия, одышка, кашель, в мокроте обнаруживают прожилки крови, повышается температура тела. Факторы риска и этапы диагностики ТЭЛА отражены в табл. 3.

В 90 % случаев ТЭЛА подозревают на основании *клинических симптомов*, таких как одышка, боль в грудной клетке и обморок. Плевральная боль в сочетании с одышкой или без нее является наиболее частым симптомом ТЭЛА и возникает в результате дистальных эмболий, вызывающих раздражение плевры. При рентгенографии обычно выявляют уплотнение легочной ткани, связанное с накоплением крови в альвеолах, а не инфарктом легкого. Остро возникшая изолированная одышка обычно является результатом «центральной» ТЭЛА, которая нередко сопровождается болями за грудиной и более выраженными гемодинамическими нарушениями. Иногда одышка развивается постепенно в течение нескольких недель. При «центральной» ТЭЛА могут наблюдаться также обморок, признаки шока (снижение АД, олигурия, холодные конечности и т. д.) или острой правожелудочковой недостаточности. Для оценки вероятности ТЭЛА важное значение имеет наличие факторов риска тромбоэмболических осложнений. При рентгенографии чаще всего обнаруживают

Таблица 3

Факторы риска и этапы диагностики тромбозов

Этапы диагностики	Факторы риска
При анализе анамнеза	Использование гормональной контрацепции Операция на органах малого таза или в брюшной полости продолжительностью более 30–45 мин Операция на сердце Наличие искусственных клапанов сердца или других имплантатов Послеоперационная инфильтрация Тромбоз или тромбозов Злокачественные гинекологические заболевания, особенно яичников
При изучении экстрагенитальных заболеваний	Ожирение Варикозное расширение вен Нефротический синдром Синдром гипервязкости крови Патология тромбоцитов Серповидно-клеточная анемия
При объективном осмотре	Пожилые возраст Общее тяжелое состояние (пневмония, дегидратация, раковая интоксикация, сердечная недостаточность)
При клинико-лабораторном обследовании	Гиперкоагуляция (недостаточность антитромбина III, протеина С и протеина S) Положительный тест на волчаночный антикоагулянт (антифосфолипидный синдром) Дефект фибринолитической системы — нарушение выработки тканевого активатора плазминогена (tPA) или избыточная выработка ингибитора tPA Низкое содержание гемоглобина, обусловленное генетическими нарушениями
Во время операции и в послеоперационном периоде	Экстренность операции Выполнение операции при наличии факторов анестезиологического и инфекционного риска Продолжительная операция, большой объем вмешательства и обширность раневой поверхности Неполноценность гемостаза Установление дренажных трубок Развитие гнойно-воспалительных осложнений с гипертермической реакцией

ателектаз, плевральный выпот или повышение диафрагмы, однако эти изменения неспецифичны, поэтому рентгенологические данные главным образом позволяют исключить другие причины одышки и боли в грудной клетке. На ЭКГ выявляют признаки перегрузки правого желудочка, которые обычно возникают при более массивной ТЭЛА. Хотя клиническая картина ТЭЛА вариативна, тем не менее она обычно позволяет выделить пациентов, у которых вероятность наличия этого состояния является низкой или высокой.

Сцинтиграфия легких. Этот метод исследования играет ключевую роль при обследовании больных с предполагаемой ТЭЛА, так как он является неинвазивным и активно изучался в клинических исследованиях. Для перфузионной сцинтиграфии используют меченные макроагрегаты альбумина. При окклюзии ветвей легочной артерии нарушается заполнение капиллярного русла радиоактивным препаратом ниже участка сужения. Для вентилационной сцинтиграфии применяют различные препараты, в том числе Sim-Криптон, 99m-Tc-DTPA и др. Примерно у 25 % больных с предполагаемой

ТЭЛА изменения при сцинтиграфии отсутствуют, что позволяет отказаться от применения антикоагулянта. В 25 % случаев положительные результаты сцинтиграфии, наоборот, подтверждают диагноз и являются основанием для антикоагулянтной терапии. В остальных случаях необходимы дополнительные исследования.

Ангиография легких. Безопасность ангиографии легочных артерий значительно увеличилась за последние годы. В настоящее время риск смертельных или серьезных осложнений составляет примерно 0,1 и 1,5 % соответственно. Целесообразность ангиографии определяется доступностью неинвазивных методов, состоянием больного и необходимостью точного диагноза. Ее считают методом выбора, если результаты неинвазивных исследований оказываются спорными или отсутствуют. К возможным показаниям к ангиографии относят также очень высокий риск кровотечения (например, в нейрохирургии) или наличие других противопоказаний к тромболитической терапии или назначению гепарина. Ангиографическими критериями диагноза ТЭЛА являются полная обструкция сосуда или дефект наполнения.

Непрямыми признаками ее могут быть замедление тока контрастного вещества, региональная гипоперфузия или пониженный венозный отток. Необходимо отметить, что информативность последних признаков не установлена. Чувствительность ангиографии в диагностике ТЭЛА составляет около 98%, а специфичность — 95–98%.

Спиральная компьютерная томография. Современные методы компьютерной томографии с введением контрастного вещества обеспечивают прямую визуализацию тромба в легочных артериях. Чувствительность этого метода более высокая при локализации эмбола, в основных долевых и сегментарных легочных артериях и ниже при поражении субсегментарных и более периферических артерий. В настоящее время компьютерная томография все шире используется в клинической практике в качестве метода скрининга ТЭЛА или в комбинации со сцинтиграфией легких и эхокардиографией.

Эхокардиография. Ультразвуковое исследование сердца помогает в дифференциальной диагностике возможных причин одышки, боли в груди, коллапса, в частности инфаркта миокарда, инфекционного эндокардита; расслоение аорты, тампонады сердца и др. Кроме того, результаты эхокардиографии могут косвенно подтвердить диагноз ТЭЛА при наличии перегрузки или дисфункции правого желудочка и признаков легочной гипертензии. Типичные эхокардиографические изменения при гемодинамически значимой ТЭЛА включают в себя дилатацию и гипокинезию правого желудочка, увеличение отношения размеров правого и левого желудочков, расширение проксимальной части легочной артерии, увеличение скорости потока регургитации крови через трикуспидальное отверстие и нарушение кровотока в выносящем тракте правого желудочка. Более специфическим признаком ТЭЛА могут быть особенности региональной систолической функции правого желудочка. По неясной причине гипокинезия при ТЭЛА не распространяется на верхушечный сегмент правого желудочка.

Выявление тромбоза глубоких вен. По данным аутопсий, источником ТЭЛА в 90% случаев являются тромбы из глубоких вен нижних конечностей. При венографии остаточные признаки тромбоза глубоких вен выявляют у 70% больных ТЭЛА, подтвержденной при ангиографии. Диагностика тромбоза глубоких вен при подозрении на ТЭЛА имеет важное значение, так как наличие тромба в венах нижних конечностей само по себе обосновывает антикоагулянтную терапию и исключает необходимость в дополнительных (в частности инвазивных) исследованиях. В прошлом для диагностики тромбоза

использовали импеданс-плетизмографию, однако чувствительность этого метода оказалась низкой (около 60%), поэтому в настоящее время основным методом исследования является дуплексная двухмерная компрессионная эхография, которая позволяет изучить состояние бедренных и подколенных вен. Признаками тромбоза являются наличие гиперэхогенного образования или невозможность компрессии вены. Чувствительность и специфичность последнего симптома у больных проксимальным тромбозом глубоких вен, сопровождающимся клиническими проявлениями, составляют 95 и 98% соответственно. Однако информативность его ниже при поражении вен голени и отсутствии симптомов. У большинства больных ТЭЛА отсутствуют клинические признаки тромбоза глубоких вен. При эхографии его обнаруживают у 30–50% пациентов с подтвержденной ТЭЛА, поэтому отсутствие эхографических изменений не позволяет исключить этот диагноз. В то же время специфичность ультразвукового исследования у больных ТЭЛА очень высокая (97%).

D-димеры. Продукт распада перекрестно-связанного фибрина. Нормальный уровень D-димеров, который следует оценивать с помощью метода ELISA, позволяет исключить ТЭЛА. Однако этот показатель недостаточно специфичен, так как концентрация фибрина повышается при многих состояниях, в том числе раке, воспалении, инфекции, некрозе. Так, у пожилых людей и пациентов, находящихся в стационаре, уровень D-димеров нормальный менее чем в 10% случаев.

Стратегия диагностики

Предполагаемая ТЭЛА в отделении неотложной терапии. Обследование пациентов, которых госпитализируют в отделение реанимации и интенсивной терапии с подозрением на ТЭО, в том числе и ТЭЛА, необходимо начинать с оценки системы гемостаза с использованием наиболее информативных показателей (приложение 1). Одновременно проводят эхографию вен нижних конечностей и сцинтиграфию легких. Комбинация этих методов и уровня D-димера позволяет установить определенный диагноз лишь в 65% случаев. Необходимость в ангиографии можно снизить, если одновременно учитывать клиническую вероятность ТЭЛА. Во многих центрах сцинтиграфия легких и ангиография могут быть заменены компьютерной томографией, хотя роль этого метода нуждается в дополнительном изучении.

Предполагаемая ТЭЛА у госпитализированных больных. Диагностика ТЭЛА у больных, находя-

щихся в хирургических отделениях, представляет собой серьезную проблему, учитывая низкую информативность некоторых неинвазивных методов у этой категории пациентов. Так, уровень D-димера, повышающийся при многих состояниях, позволяет исключить ТЭЛА лишь у 10 % таких больных. Клиническая оценка вероятности ТЭЛА часто менее полезна, так как у подавляющего большинства оперированных больных имеется по крайней мере средний риск тромбоэмболических осложнений. Соответственно, для подтверждения диагноза ТЭЛА у стационарных больных чаще требуется ангиография.

Предполагаемая массивная ТЭЛА. Отдельной проблемой является диагностика массивной ТЭЛА, т.е. сопровождающейся шоком или гипотонией. У таких пациентов в первую очередь следует исключить кардиогенный шок, тампонаду сердца и расслоение аорты, поэтому наиболее информативным методом является эхокардиография, которая позволяет выявить признаки острой легочной гипертензии и перегрузки правого желудочка, характерные для ТЭЛА. Если состояние больного очень нестабильно, то тромболитическая терапия может быть начата на основании эхокардиографических данных. Если же симптоматическая терапия позволяет стабилизировать состояние, то диагноз следует подтвердить с помощью сцинтиграфии легких, спиральной компьютерной томографии или чреспищевод-

ной эхокардиографии. Отсутствие изменений на сцинтиграмме является основанием для поиска другой причины шока.

Тактические принципы использования антикоагулянтных, антиагрегантных и тромболитических препаратов у акушерско-гинекологических больных

Основные группы препаратов и заболевания, при которых они используются в хирургической практике, представлены в табл. 4. Следует помнить, что назначение и дозировка препаратов, влияющих на гемостаз, реакция больной всегда индивидуальна. При одних и тех же заболеваниях, но в зависимости от клинических обстоятельств, могут быть использованы разные группы препаратов или разные их дозы.

Прямые антикоагулянты

Гепарин, основной препарат этой группы, выделен в 1916 году из печени, в связи с чем и получил свое название. По своей химической природе является гликозаминогликаном, продуцируется некоторыми клетками человека и животных и обладает ингибирующим действием на свертывающую систему как *in vivo*, так и *in vitro*. В фармакологической практике гепарин представлен в двух вариантах: классический нефракционированный гепарин и группа

Таблица 4

Антикоагулянтная и антиагрегантная терапия в хирургической практике

Прямые антикоагулянты		
Профилактические дозы	Лечебные дозы	Тотальная гепаринизация
1. Профилактика тромбообразования при стенозирующих поражениях артерий и выполняемых в связи с этим операциях реваскуляризации	1. Неоперированные больные с тромботическими эпизодами, развившимися в хирургической клинике (острый инфаркт миокарда, острый тромбоз магистральных артерий)	Обеспечение кратковременного несвертывания крови при искусственном кровообращении и экстракорпоральной детоксикации
2. Различные виды ангиопатий с нарушениями трофики тканей (артериовенозные анастомозы, ангиодисплазии, гестоз и др.)	2. Больные после эндоваскулярных вмешательств — ангиопластика, в том числе коронаропластика	
3. Профилактика венозных тромбозов и ТЭО у больных с умеренным и высоким риском	3. Сопровождение тромболитической терапии 4. Лечение венозных тромбозов и ТЭО, развившихся в послеоперационном периоде	
Непрямые антикоагулянты		
Длительная профилактика (или прерывание) тромбообразования и ТЭО в венозной системе при тромбозах и флеботромбозах. Используются самостоятельно, в сочетании с профилактическими дозами низкомолекулярных гепаринов и антиагрегантов и как продолжение гепаринотерапии.		
Антиагреганты		
Сочетание с непрямыми антикоагулянтами, низкомолекулярными гепаринами или самостоятельно в отдаленном послеоперационном периоде.		

препаратов фракционированного или низкомолекулярного гепарина.

Нефракционированный гепарин (НФГ) представляет собой смесь фракций с разной длиной полимерной цепи и с молекулярной массой от 3000 до 40000 дальтон (средняя молекулярная масса коммерческого гепарина — 12000–16000 дальтон). Характеристику «прямого» антикоагулянта гепарин получил по механизму действия — способности вмешиваться в процесс тромбообразования и блокировать его на различных этапах. Гепарин потенцирует действие антитромбина III (АТ III) и ингибирует активированные факторы внутреннего пути свертывания: XIIa, XIa, Xa, IXa. Ингибиторная активность АТ III при введении гепарина возрастает примерно в 1000 раз. Основой антикоагуляционного эффекта является образование тройных комплексов: $[IIa+ATIII+HFG]$ и $[Xa+ATIII+HFG]$. Причем в отношении фактора X в отличие от тромбина не требуется связывания его с мукополисахаридной цепью НФГ. Проявление действия НФГ, его антикоагулянтной активности возможно только при сохраненном уровне АТ III. Активация противосвертывающей системы, например, при массивном тромбообразовании, ДВС-синдроме, ведет к потреблению АТ III, снижению его концентрации в крови. В этом случае введение гепарина бесполезно без возмещения потерь АТ III.

Антитромбиновый эффект гепарина приводит к блокированию целого ряда реакций, которые стимулируются тромбином.

Множественные эффекты тромбина, которые купируются введением гепарина:

Образование фибрина	→ снижение фI, фII
Агрегация тромбоцитов	→ снижение их количества
Активация фV и фVIII	→ снижение уровня
Активация фXIII	→ снижение уровня
Активация системы PC/PS	→ снижение уровня
Активация фибринолитической системы	

Неоднозначно действие гепарина на тромбоцитарное звено гемостаза. Гепарин образует комплекс с тромбоцитарным фактором 4, к которому могут продуцироваться антитела с последующим развитием агрегации и тромбоцитопении на 5–21-й день лечения. Снижение количества тромбоцитов может стать причиной кровотечений. Чаще (в 2% случаев использования гепарина) гепарининдуцированная тромбоцитопения развивается при использовании свиного гепарина. У 1% больных с тромбоцитопенией снижение количества тромбоцитов может сопровождаться развитием тромбозов, артери-

альных или венозных — рикошетные тромбозы при лечении гепарином. Это может быть связано с повреждением эндотелиальных клеток и экспрессией тканевого фактора гепарининдуцированными IgG-антителами. прямой активацией тромбоцитов гепарином, нейтрализацией гепарина освобождающимся из тромбоцитов фактором 4 (антигепариновым).

НФГ действует быстро, но кратковременно. Метаболизируется печенью и выводится почками. При дозе 100 Ед/кг биологический период полураспада его составляет 1 ч, при более высоких дозах его содержание снижается нелинейно. Эффект зависит от пути введения препарата. Основные методы введения: инфузионно непрерывно, внутривенно болюсно и подкожно. В первом случае эффект наступает сразу, поддерживается непрерывно на необходимом уровне, но быстро угасает при прекращении введения или уменьшении скорости, особенно если скорость введения невелика, до 800 ЕД/час. При болюсном введении действие препарата длится 4–5 часов, а после подкожной инъекции эффект развивается через 40–60 мин и продолжается 8–12 часов. Действие гепарина индивидуально у каждого пациента, что зависит от его связывания с белками плазмы, поэтому, несмотря на использование стандартных схем лечения, необходим тщательный лабораторный контроль за введением и дозированием препарата.

Другая разновидность гепарина — фракционированный или низкомолекулярный (НМГ). Средняя молекулярная масса — 4000–8000 дальтон. Механизм действия отличается от действия НФГ тем, что эти препараты обладают в большей степени активностью в отношении фактора Xa, но не в отношении тромбина. Вследствие более короткой цепи НМГ не могут надежно образовывать комплекс $[IIa+ATIII+HMG]$. НМГ преимущественно блокирует фактор Xa, имеющий значение на более ранних стадиях тромбообразования.

Препараты низкомолекулярного гепарина имеют ряд преимуществ перед нефракционированным гепарином. Основные из них:

- большая стабильность биологических свойств и биодоступность (по анти-Xa-активности);
- высокая антитромботическая активность при меньшем риске развития кровотечений;
- отсутствие существенного влияния на уровень антитромбина III;
- пролонгированное действие с возможностью введения 1–2 раза и сутки;
- реже возникающая тромбоцитопения, так как стимулирующее влияние на тромбоциты незначительно;
- эффективность применения в фиксированных дозах, а следовательно, отсутствие не-

обходимости подбора дозы по лабораторным исследованиям и лабораторного мониторинга.

В настоящее время используется около 10 препаратов НМГ. Наиболее известные и зарегистрированные в России: фраксипарин (надропарин), клексан (эноксапарин), фракмин (дальтепарин). Низкомолекулярные гепарины не являются взаимозаменяемыми. Каждый из них имеет уникальный спектр антитромботического действия и профиль клинической эффективности. Активность препаратов по Международному стандарту низкомолекулярных гепаринов определяется их способностью к блокированию X-активного фактора — анти-Xa активность. Сравнительная характеристика показателя соотношений активности против фактора Xa к активности против фактора IIa у препаратов НМГ: клексан — 3,9:1, фраксипарин — 3,5:1, фракмин — 2,2:1.

Непрямые антикоагулянты

К непрямым антикоагулянтам относятся препараты, которые, не вмешиваясь самостоятельно и непосредственно в процесс тромбообразования, влияют на него через синтез факторов свертывания. Группу не прямых антикоагулянтов принято называть также оральными антикоагулянтами (ОАК). По механизму действия ОАК являются антагонистами витамина К, действие которого проявляется на заключительных стадиях синтеза факторов свертывания II, VII, IX, X, а также естественных антикоагулянтов — протеина С (ПС) и его кофактора протеина S (Ш).

Показаниями для использования ОАК является длительная профилактика тромбозов и тромбоэмболии у больных с высоким риском тромбообразования (фибрилляция предсердий, наличие протезов сердечных клапанов), лечение тромбозов различной локализации и тромбоэмболических осложнений. Противопоказаниями для приема ОАК считают: исходно сниженная активность факторов протромбинового комплекса (менее 70%), геморрагические диатезы, нарушение функции печени и почек, неопластические процессы, язвенная болезнь, беременность.

Осторожность необходимо соблюдать в раннем послеродовом периоде, у пожилых людей, при заболеваниях поджелудочной железы, печени, почек, синдроме мальабсорбции, приеме антибиотиков.

До последнего времени оральные антикоагулянты были представлены в России следующими препаратами: группа монокумаринов — синкумар, группа дикумаринов — дикумарин, неодикумарин (пелентан, дикумарил, тромбарин и др.), группа индандионов — фенилин

(атромбон, фениндион, тромбозол и др.). Активность препаратов, их кумулятивный эффект и индивидуальная чувствительность к ним различна, поэтому назначение их должно соответствовать рекомендациям производителей. Доза подбирается в соответствии с лабораторными показателями.

В мировой практике широкое распространение получил препарат группы монокумаринов — варфарин (кумадин), который и является основным. Форма выпуска — пластиковые флаконы, каждый из которых содержит 50 или 100 таблеток варфарина 2,5 мг.

Показания к применению варфарина:

- острый венозный тромбоз и эмболия легочной артерии (вместе с гепарином);
- послеоперационный тромбоз;
- повторный инфаркт миокарда;
- в качестве дополнительного мероприятия при проведении хирургического или медикаментозного (тромболитического) лечения тромбоза, а также при электрической конверсии мерцания предсердий;
- рецидивирующий венозный тромбоз;
- повторная эмболия легочной артерии;
- наличие протезов сердечных клапанов или протезов кровеносных сосудов (возможна комбинация с ацетилсалициловой кислотой);
- тромбоз периферических, коронарных и мозговых артерий;
- вторичная профилактика тромбоза и тромбоэмболии после инфаркта миокарда и при мерцании предсердий.

Антиагрегантные препараты

К антиагрегантным препаратам следует отнести прежде всего фармакологические агенты, воздействующие на тромбоцитарный компонент гемостаза за счет уменьшения функциональной активности тромбоцитов. В хирургической практике применение их ограничено. Они могут выступать как дополнение к антикоагулянтной терапии или самостоятельно — у больных с сосудистой патологией при консервативном лечении.

Препараты, влияющие не только на агрегацию тромбоцитов, но и улучшающие реологические свойства крови (декстраны), широко используются в хирургии при заболеваниях и синдромах, сопровождающихся нарушениями микроциркуляции.

Основным препаратом группы антиагрегантов остается аспирин (ацетилсалициловая кислота). Механизм действия аспирина — ингибция циклооксигеназы-1 — фермента, активно участвующего в метаболизме арахидоновой кислоты и образовании тромбоксана A₂. Блокада синтеза тромбоксана A₂ подавляет индуциру-

емую им агрегацию тромбоцитов. Эффективной считается доза от 75 по 325 мг/сут. Лечение аспирином рекомендуется всем больным с подозрением на острый коронарный синдром при отсутствии явных противопоказаний.

Другая группа препаратов — антагонисты рецепторов к аденозиндифосфату: тиенопиридины. Производные тиенопиридина — тиклопидин (тиклид) и клопидогрель (плавикс) угнетают АДФ-зависимый путь агрегации тромбоцитов. Их действие наступает медленнее, чем действие аспирина, поэтому в начале лечения используются нагрузочные дозы препаратов.

Третья группа препаратов — блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов — предотвращают образование связей тромбоцитов с молекулой фибриногена, воздействуя на основной механизм агрегации тромбоцитов. В отношении этих препаратов (абиксимаб, тирофибан, эптифибатид) имеются противоречивые мнения; они полностью не изучены и дороги.

Механизм действия дипиридамола (курантила) заключается в действии на метаболизм арахидоновой кислоты, увеличении продукции простагличина и торможении синтеза тромбоксана A₂. По антиагрегационной активности дипиридамола уступает тиклопидину, близок к ацетилсалициловой кислоте.

Некоторой антиагрегационной активностью обладает и пентоксифиллин (трентал). Он блокирует аденозиновые рецепторы тромбоцитов, способствует накоплению в тромбоцитах цАМФ, уменьшает их агрегацию и способствует дезагрегации.

Тромболитические препараты

Первое поколение препаратов, к которым относятся фибринолизин, стрептокиназа и урокиназа являются эффективными тромболитическими средствами, но не обладают фибриноспецифичностью, активируют как фибриносвязанный, так и свободно циркулиру-

ющий плазмин, истощают плазминоген плазмы и поверхности тромба, ослабляя лизис сгустка и снижая терапевтический эффект.

Второе поколение тромболитиков (тканевой активатор плазминогена — актилиз, t-PA, урокиназа — SCU-PA) приводит к значительно меньшей потере фибриногена и плазминогена на моделях животных, но все же вызывает слабое или умеренное снижение уровня циркулирующего фибриногена при клиническом использовании. Применение тромболитических препаратов связано со значительными сложностями и ограничениями.

Эффективность различных способов профилактики тромбоэмболических осложнений отличается, поэтому конкретные методы профилактики следует применять с учетом степени риска послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений, а также эффективности и безопасности используемых фармакологических средств (табл. 5).

Женщины, у которых ТЭО развились во время беременности, должны лечиться терапевтическими дозами гепарина (применение НМГ предпочтительнее). Гепаринотерапия продолжается в течение всей беременности, независимо от того находится пациентка в стационаре или дома. Антикоагулянтную терапию продлевают на 4–6 недель после родов.

Клинические наблюдения

Чтобы представить фактические данные и некоторые клинические наблюдения в акушерстве и гинекологии по профилактике ТЭО при риске их развития в аспекте нерешенных вопросов, нами проведен анализ наблюдений за пациентками, поступившими в клинику акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии (Санкт-Петербург) в течение последних 15 лет, у которых был повышен риск ТЭО. В случаях отсутствия профилактики ТЭО или проведения недостаточной профилактики (до принятия

Таблица 5

Способы профилактики тромбоэмболических осложнений

Степени риска	Способы профилактики
Низкая	Ранняя активизация больной Эластическая компрессия нижних конечностей
Умеренная	НМГ (клексан 20 мг) × 1 раз в день п/к или НФГ (5000 ед.) × 2 раза в день п/к или Длительная прерывистая пневмокомпрессия ног
Высокая	НМГ (клексан 40 мг) × 1 раз в день п/к или НФГ (подобранная доза) × 3 раза в день п/к + методы ускорения венозного кровотока
Особые случаи	Лечебные дозы НМГ или НФГ + парциальная окклюзия нижней полой вены (имплантация фильтра, пликация)

международных и российских рекомендаций) в 5 случаях наблюдали смертельные ТЭЛА (наблюдение 1).

Наблюдение 1. Больной К., 47 лет, с быстрорастущей лейомиомой матки с менометроррагией и анемией ($Hb = 90$ г/л), рождающимся фиброматозным узлом и сопутствующей патологией — варикозное расширение вен нижних конечностей, гипертоническая болезнь 2 ст. В 1993 г. произведена лапаротомия, тотальная гистерэктомия. Операция (1 ч 40 мин), анестезия и послеоперационный период протекали без особенностей. Во время операции в/венно введено: желатиноль — 400 мл, глюкоза 5 % — 400 мл, физиологический раствор — 200 мл, эритроцитарный концентрат — 400 мл, всего 1400 мл. После операции инфузионную терапию не проводили, гемодинамика была стабильной. Диурез: во время операции — 75 мл и после в первые 18 ч — 850 мл. Через 17 ч после операции после врачебного обхода больной произведена перевязка и осмотр послеоперационной раны — без особенностей. Через 18 ч после операции по пути в туалет больная пожаловалась, что «плохо с сердцем». При осмотре: больная в сознании, одышка — 32 дыхания в мин, легкий цианоз губ, пульс — 110 в мин, АД — 100/80 мм рт. ст. На каталке доставлена в палату интенсивной терапии. Установлен диагноз: тромбоэмболия легочной артерии. Состояние прогрессивно ухудшалось и через 80 мин, несмотря на проводимые реанимационные мероприятия, наступил летальный исход.

Диагноз патологоанатомический: тромбоэмболия легочной артерии из глубоких вен правой голени, послужившая непосредственной причиной смерти.

В последние годы с появлением международных и российских рекомендаций по профилактике венозных тромбозов и эмболии [7, 8, 13] всем пациенткам, поступившим в клинику акушерства и гинекологии и имеющим риск развития ТЭО, мы проводим профилактику ТЭО.

Профилактика ТЭО

При низком и умеренном риске развития ТЭО, в целях профилактики ТЭО предусматриваем:

- раннюю активизацию больных и исключение дегидратации;
- эластическую компрессию нижних конечностей;
- при умеренном риске дополнительно вводим профилактическую дозу антикоагулянта: низкомолекулярный гепарин (НМГ) 1 раз в день п/к или нефракционированный гепарин (НФГ) 5000 ед. 3 раза в день п/к в течение 5–7 дней (в основном до достижения полноценной самостоятельной двигательной активности и восстановления водно-электролитного баланса и рационального питания).

При высоком риске профилактику ТЭО осуществляем следующим образом:

- за 2 часа до операции подкожно вводим НМГ или НФГ;
- ранняя активизация больных и исключение дегидратации у пациенток;
- эластическая или длительная прерывистая пневмокомпрессия нижних конечностей;
- НМГ 1–2 раза в сутки или НФГ 4 раза в сутки с периодическим контролем системы гемостаза и с коррекцией режима и дозы вводимого гепарина;
- методы ускоренного венозного кровотока.

Следует подчеркнуть, что ТЭЛА у беременных женщин встречается относительно нечасто, однако, по-прежнему, является важной причиной материнской смертности (наблюдение 2). При диагностике и профилактике тромбозов у беременных групп риска следует учитывать риск нежелательного действия рентгеновского излучения при проведении лучевых методов диагностики, а также влияние антикоагулянтов на плод. Частота тромбоза глубоких вен при беременности составляет примерно 0,5 на 1000. Риск его повышается примерно в 4 раза после родов и в 20 раз после кесарева сечения. Частота ТЭЛА варьируется от 1 на 1000 до 1 на 3000 родов. Развитие ТЭЛА у 90 % беременных женщин сопровождается одышкой, причем интерпретировать этот важный симптом следует весьма осторожно, так как одышка сопровождает и другие осложнения беременности [5].

Наблюдение 2. Беременная П. (история болезни 4257/530), 21 год, масса тела — 74 кг, рост — 167 см, находилась в клинике по поводу беременности 38 недель. Умеренная портальная гипертензия на фоне повторных тромбозов воротной и селезеночных вен. Состояние после спленэктомии (1991), состояние после портальной веноанастомоза (1998), варикозное расширение вен пищевода 1–2 ст., вирусоносительство гепатита С. Состояние после резекции левой доли щитовидной железы (1996). В 2001 г. было 3 операции — эндоскопическое склерозирование вен пищевода. В связи с высоким риском кровотечения из варикозных вен пищевода произведена операция кесарева сечения. Родилась девочка 3590 г, 52 см, 8/9 баллов по шкале Апгар. После операции в течение 5 дней (до выписки) осуществляли профилактику ТЭО по вышеописанному комплексу. Использовали НМГ, в частности 1 раз в сутки подкожно вводили 5000 ЕД фракмина. Послеродовый период без осложнений. После выписки назначен аспирин 0,25 3 раза в день. Исход — благополучный.

В особых случаях, когда имеется очень высокий риск развития ТЭО или они все же возникли, в соответствии с Российскими рекомендациями, используем комплекс профилактических мероприятий для пациенток с высоким риском ТЭО [8]. При этом более тщатель-

но подбираем лечебные дозы НМГ. Используя рациональную антитромботическую терапию НМГ, а также лечение возникшего осложнения и основного патологического процесса, нам удавалось избегать парциальной окклюзии нижней полой вены (наблюдение 3).

Наблюдение 3. Беременная Ш. (история болезни 7082), 35 лет, масса тела — 73 кг, рост — 160 см. Находилась в клинике по поводу беременности 40 недель, крупного плода, преэклампсии легкой степени, многоводия, острого тромбоза подкожных вен правой голени и бедра, вегетососудистой дистонии по кардиальному типу, варикозной болезни нижних конечностей (12 лет, после первых родов). В клинике произошли роды II срочные в заднем виде затылочного вставления путем операции кесарева сечения в связи с развитием клинического несоответствия между размерами таза матери и головки плода и начавшейся внутриутробной гипоксией плода. За 4 дня до поступления в клинику появились боли в правой голени, повышение температуры тела. При поступлении обнаружено: варикозное расширение вен обеих нижних конечностей. В нижней трети правого бедра, ближе к подколенной ямке, и в средней трети правой голени имеются участки гиперемизированной кожи, отек и болезненность по ходу вен. В течение 10 дней при контроле состояния гемостаза больная получала фраксипарин с постепенным увеличением дозы и кратности введения (5 дней по 0,3 1 раз подкожно, 2 дня — 0,3 2 раза, 1 день — 0,6 2 раза и 1 день — 0,6 — 3 раза), в день операции (кесарево сечение) — 0,3 — один раз. После операции в течение 5 дней больная получала гепарин по 5000 ЕД 3 раза, а в последующие 3 дня до выписки и во время амбулаторного лечения — курантил по 1 табл. 3 раза и аспирин по 0,25 3 раза в сутки. Кроме гепаринотерапии проводили следующее лечение: бинтование эластическими бинтами обеих нижних конечностей, мажевые повязки с гепарином 3-4 раза в день, полуспиртовой компресс на ночь и возвышенное положение правой нижней конечности, антибиотики, трентал, курантил. Тромбоз постепенно исчез. Кровопотеря во время кесарева сечения была обычной (около 800–1000 мл), трансфузии крови не потребовались. На 9-е сутки после операции пациентка в удовлетворительном состоянии выписана домой.

Профилактику ТЭО во всех группах риска следует начинать до операции. Первая доза НМГ должна вводиться за 2 часа до операции или НМГ — за 2, а при высоком риске — за 12 часов до операции. В особых случаях необходимо более раннее назначение профилактики с учетом состояния системы гемостаза и предстоящей операции. Об этом свидетельствует следующее наблюдение 4.

Наблюдение 4. Больная П. (история болезни 3101), 51 год, поступила на плановое оперативное лечение по поводу миомы матки, осложненной менопаузальными и вторичной анемией. Пациентка длительное время получала консервативную терапию в целях

остановки кровотечения и лечения анемии, проводился гормональный гемостаз комбинированными эстроген-гестагенными препаратами (регивидон), без врачебного контроля, (пациентка была фармацевтом) и исследования системы гемостаза. Учитывая данную клиническую картину, больной назначена профилактика ТЭО гепарином в соответствии с международными рекомендациями. Однако в день операции при плановой подготовке женщины к хирургическому лечению (после очистительной клизмы) пациентка скороспестивно скончалась. Данные патологоанатомического вскрытия свидетельствовали о массивной тромбоэмболии легочной артерии, послужившей причиной смерти.

В послеоперационном периоде у гинекологических больных профилактически антикоагулянты назначаем в течение не менее 7–10 дней вплоть до полной мобилизации пациентки. В последующем, в зависимости от характера патологии, тяжести и объема перенесенной операции предусматриваем прием не прямых антикоагулянтов (варфарин, синкумар или фенилин), аспирина и дезагрегантов, активный двигательный режим.

Несмотря на проведение профилактических мероприятий, после гинекологических операций имели место случаи ТЭО с летальным исходом, которые обусловлены тяжелой патологией сердечно-сосудистой системы, не диагностированной до операции и протекавшей бессимптомно (наблюдение 5).

Наблюдение 5. Больная В. (история болезни 39774), 42 года, поступила на плановое оперативное лечение по поводу миомы матки 6/7 недель беременности, очагового аденоматоза эндометрия, цистаденомы левого яичника. Пациентке запланирована операция лапароскопия, гистерэктомия с придатками матки. Больной назначена профилактика ТЭО гепарином в соответствии с международными рекомендациями. Операция и ранний послеоперационный период протекали без осложнений. Длительность операции 2 ч 50 мин. Через 21 ч после операции после врачебного обхода больной произведена перевязка, удаление дренажа из ректального пространства — без особенностей. Через 21 ч 50 мин после операции при вставании с постели больная пожаловалась на головокружение, далее произошла потеря сознания. При осмотре: сознание отсутствует, нарушения дыхания нет, пульс — 74 уд./мин, АД — 105/70 мм рт. ст. Также выявлен правосторонний гемипарез, горизонтальный нистагм с фиксацией взора вправо. Предположительный диагноз: острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу. Экстренная консультация невропатологом, люмбальная пункция (ликвор прозрачный, бесцветный). Установлен диагноз: острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в левом каротидном бассейне. На каталке доставлена в отделение лучевой диагностики, где выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга, на которой выявлены

МР-признаки тромбоза левой внутренней сонной артерии (рис. 1).

Состояние прогрессивно ухудшалось и больная переведена в клинику нейрохирургии, где через 4 часа после случившегося начата операция — селективная церебральная ангиография, реканализация левой внутренней сонной артерии (ВСА). После пункции правой бедренной артерии и катетеризации ее интродьюсером 4F, катетер проведен в левую общую сонную артерию (ОСА). Ангиография в прямой и боковой проекциях. Выявлена окклюзия ВСА, контрастировалась только проксимальная ее часть. Катетеризирована правая ВСА. Ангиография в прямой, боковой, косых проекциях. Обе передние мозговые артерии (ПМА) А2 контрастировались из правого каротидного бассейна, левая ПМА А1 не визуализировалась. Катетеризирована левая ПА. Ангиография в прямой и боковой проекциях. Визуализировалась левая задняя соединительная артерия (ЗСоА), в левую ВСА контраст не поступал. Таким образом, ангиографически имелись признаки тромбоза левой ВСА от уровня ниже глазничной артерии, дистально зона тромбоза достигала по меньшей мере бифуркации ВСА (рис. 2–5).

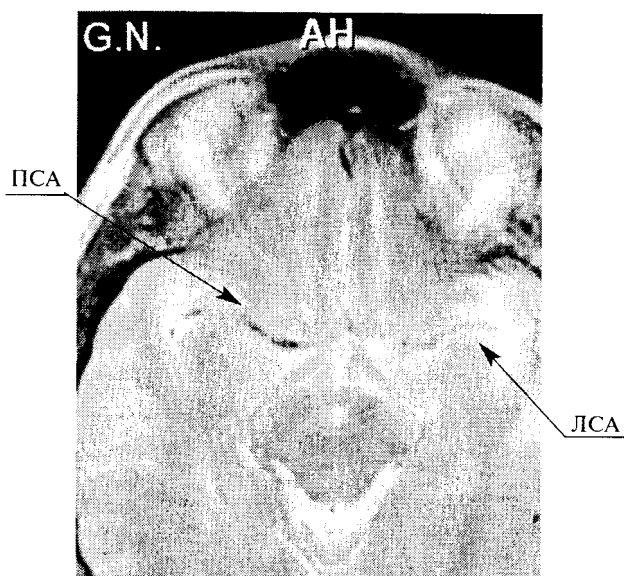


Рис. 1. МРТ больной В. (прямая проекция). В левой сонной артерии на всем протяжении отсутствует эффект «пустого потока» и ЛВСА имеет измененный МР-сигнал, что свидетельствует об отсутствии тока крови или тромбозе

Интраоперационно принято решение о проведении реканализации обтурированных сегментов церебральных сосудов. Проведена замена интродьюсера на IVA 6F. Манипуляционный катетер ENVOY 6F проведен в левую ВСА субкраниально, по нему с использованием микропроводника проведен микрокатетер. Начата реканализация левой ВСА, ПМА и средней мозговой артерии (СМА) с использованием сочетания гидравлического, механического (микропроводником и устройством

«Goose Neck» (Amplatz Snare)) методов и тромболитической терапии (стрептокиназа 1500 000 ЕД селективно в проксимальную часть тромба). В ходе манипуляции удалось достигнуть стабильного восстановления проходимости левой ВСА до уровня С1 сегмента, отмечено контрастирование левой глазничной артерии, задней соединительной артерии и сосудов вертебробазилярного бассейна из левой ВСА. Достигнуть стабильной реканализации левой ПМА А1, левой СМА не удалось, при суперселективной ангиографии через микрокатетер в просвете левой ПМА А1 и СМА отмечались дефекты наполнения просвета сосуда, обусловленные тромботическими массами (рис. 6–9). В связи с исчерпанием доступных средств реканализации, с учетом

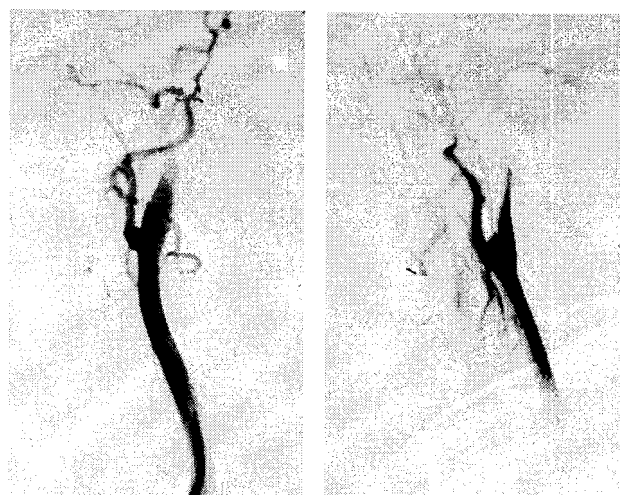


Рис. 2–3. Больная В., дигитальная субтракционная ангиограмма (боковая проекция). Визуализируются левая ОСА, НСА. Левая ВСА контрастируется в проксимальной части

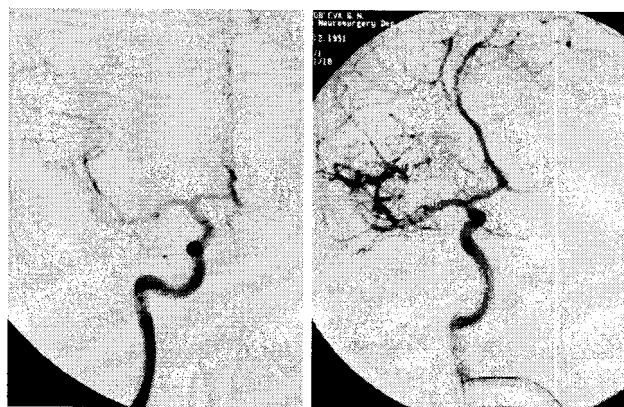


Рис. 4–5. Больная В., дигитальная субтракционная ангиограмма (прямая проекция, рис. 4) и (косая проекция, рис. 5). Визуализируется правая ВСА и ее интракраниальные ветви. Данных за нарушение проходимости магистральных сосудов не получено

достигнутого положительного эффекта и продолжающегося тромболитического действия стрептокиназы операцию решено завершить. Катетеры удалены. Дистальнее повязки отчетливая пульсация артерий. Гепаринизация 5000 ЕД. Операция продолжалась 5 ч 07 мин.

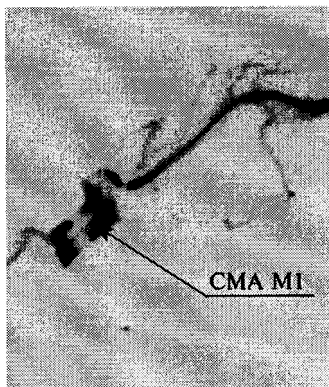


Рис. 6. Больная В., дигитальная суперселективная ангиограмма левой СМА (выполнена через микрокатетер).

Ствол СМА (M1 сегмент) визуализируется фрагментарно, заполнен тромботическими массами

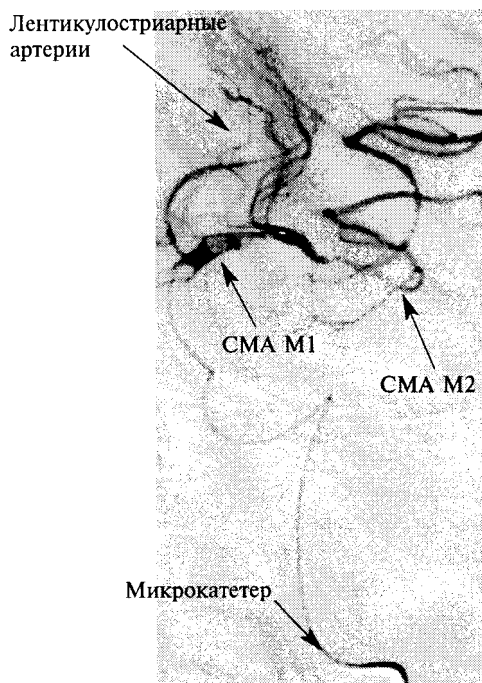


Рис. 7. Больная В., дигитальная суперселективная ангиограмма левой СМА (выполнена через микрокатетер).

Ствол СМА (M1 сегмент) визуализируется фрагментарно, заполнен тромботическими массами

В послеоперационном периоде при выполнении эхокардиографии сердца обнаружено подвижное образование, выполняющее более 2/3 левого предсердия (внутрипредсердный тромб), размерами 2,52×2,93 см (микросома?) (рис. 10).

Через 115 часов после операции, несмотря на проводимые реанимационные мероприятия, наступил летальный исход. Патологоанатомическое вскрытие не проводилось.

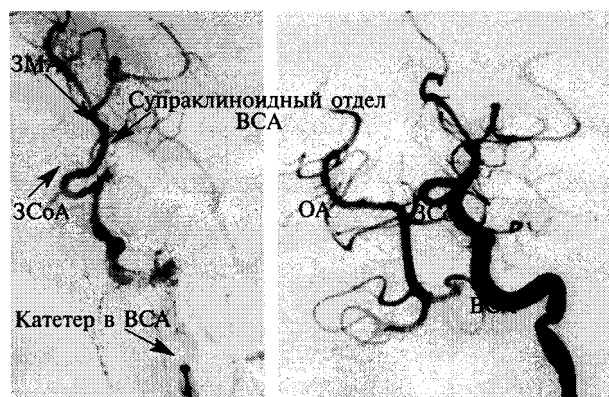


Рис. 8–9. Больная В., дигитальная субтракционная ангиограмма левой ВСА (косая проекция) (результат тромболиза и реканализации).

Достигнуто восстановление проходимости левой ВСА до супраклиноидного отдела

В акушерстве наряду с активацией тромбообразования и фибринолиза следует учитывать нарушения системы гемостаза, связанные с осложнениями гестационного процесса. Принимая во внимание особенности трансплацентарного транспорта медикаментов, гепарин не оказывает прямое антикоагулянтное действие на гемостаз плода и его можно считать препаратом выбора. С учетом состояния гемостаза можно использовать профилактические малые дозы гепарина (10000–20000 ЕД/сут) и фармакологически активные дозы (30000 ЕД/сут и более). Следует уделять должное внимание контролю эффективности дозы, режиму введения (интервалу между очередными введениями), безопасности лечения и оптимальному времени контроля (перед очередным введением гепарина). Действие малых доз гепарина реализуется инактивацией активированных факторов свертывания крови комплексами АТ-Ш/гепарин (анти-Ха эффект). Увеличение количества введений гепарина может осложняться кровоточивостью в местах инъекций. Для поддержания безопасного уровня гепаринемии не следует превышать 1,5–2-кратную величину нормативных параметров. В частности, по данным литературы, увеличение АЧТВ в 2–3 раза, тромбиново-

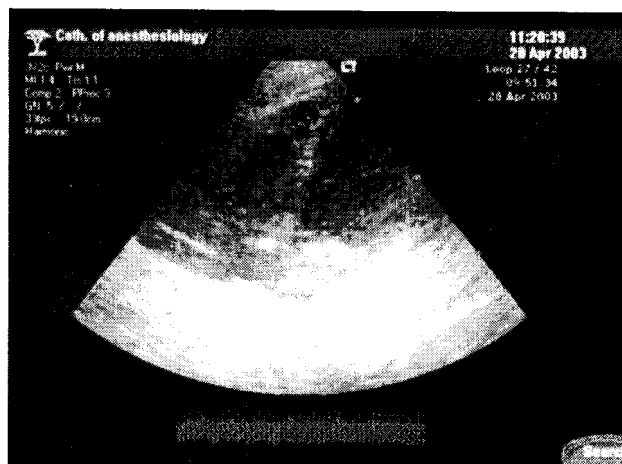


Рис. 10. Больная В., эхокардиография.
Внутрипредсердный тромб левого предсердия 2,52×2,93 см

го времени более 120 с не приемлемо в акушерстве. Оптимизацию действия гепарина при 1–2 стадии ДВС-синдрома можно обеспечить периодическими трансфузиями свежзамороженной плазмы в объеме 250–400 мл с учетом периода полураспада АТ-Ш (при хроническом ДВС обычно через каждые 4–5 сут).

Оценка эффективности действия гепарина при подкожном введении основана на контроле активности АТ-Ш, маркеров тромбинообразования (комплекс тромбин-антитромбин) и фибринообразования (ПДФ, Д-Димер ПДФ), сохранности гемостатического потенциала крови, ТЭГ (ЭлКГ). При использовании нефракционированного гепарина целесообразно определение анти-Ха активности. Тромбоцитопения, вызванные гепарином, могут быть легкие, без клинической симптоматики, и тяжелые, иммуноаллергические; ранние (до 5 суток гепаринотерапии), транзиторные и тяжелые, отсроченные, сочетающиеся с ишемией и тромбозом.

Фракционированные низкомолекулярные гепарины имеют большую биодоступность, в 2 раза дольше циркулируют в крови и обладают меньшей скоростью обмена из-за низкого сродства с эндотелием, не вызывают гипокоагуляции при выраженном противотромботическом эффекте, что очень важно при беременности и в послеродовом периоде. Они могут применяться более длительно, чем нефракционированные (наблюдение 6).

Наблюдение 6. Больная Д. 59 лет, масса тела 139 кг, рост — 167 см. В течение 10 лет беспокоили маточные кровотечения. Сопутствующие заболевания: ИБС, атеросклероз, гипертоническая болезнь 2 ст. Ожирение 4 ст. В 1999 г. — холецистэктомия. 19.10.1999 произведена гистероскопия, а 27.10. —

экстирпация матки. Для профилактики ТЭО за 2 часа до 1-й операции и после нее вводили фраксипарин, а во время и после 2-й операции — клексан. Доза и частота введения подбирали в зависимости от состояния системы гемостаза, контроль за которой осуществляли по показателям гемостазиограммы и ЭлКГ (рис. 11–16).

Принципы профилактики ТЭО у больных со склонностью к тромбофилии

Основными клиническими формами тромботических и тромбоэмболических осложнений, которыми чреваты тромбофилические состояния, являются следующие:

- тромбоз глубоких вен нижних конечностей;

- тромбофлебит вен таза;

- тромбофлебит поверхностных вен;

- тромбоэмболия легочной артерии и ее ветвей;

- тромбозы и микротромбозы других локализаций: сосудов мозга, сетчатки, почек, плаценты, мезентериальных сосудов и др.

Наибольшую опасность представляют восходящий тромбофлебит поверхностных вен и тромбозы глубоких вен нижних конечностей, создающие высокий риск смертельного осложнения — тромбоэмболии ветвей легочной артерии.

Общие принципы профилактики тяжелых тромбоэмболических осложнений заключаются в следующем:

1. Выявление тромбоопасных больных, основанное на тщательном изучении анамнеза и факторов риска.

2. Лабораторная диагностика в системе гемостаза в I, II, III триместрах беременности (для этих целей следует использовать только венозную кровь; капиллярная кровь не только не пригодна, но может и дезориентировать врача).

Гемостазиологическими признаками тромбофилического состояния у беременных являются:

- повышение протромбинового индекса до 110–115 %;

- укорочение показателей активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ, норма 40–55 с) и активированного времени рекальцификации (АВР) более чем на 15 %;

- снижение активности антитромбина III на 15–20 %;

- повышенное содержание продуктов деградации фибрина и фибриногена (ПДФ);

- появление в крови растворимых комплексов мономеров фибрина;

- удлинение времени лизиса эуглобулинового сгустка более 330 минут;

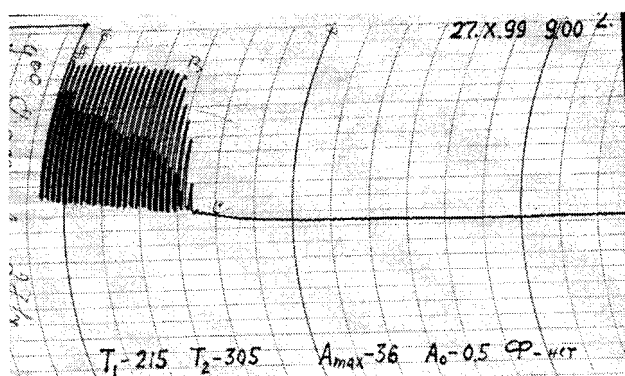


Рис. 11. ЭКГ больной Д. перед операцией

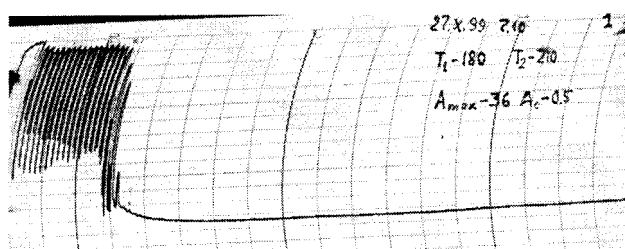


Рис. 12. ЭКГ больной в операционной через 2 часа после введения 0,4 клексана

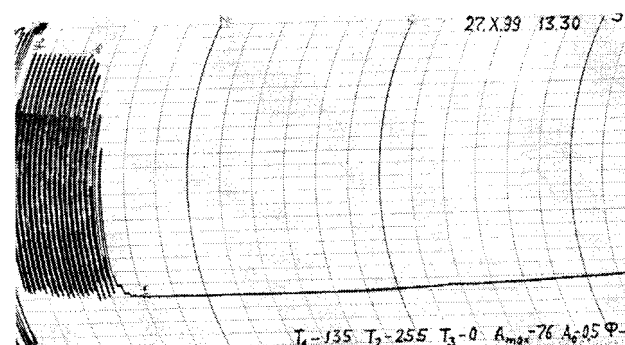


Рис. 13. ЭКГ больной сразу после операции

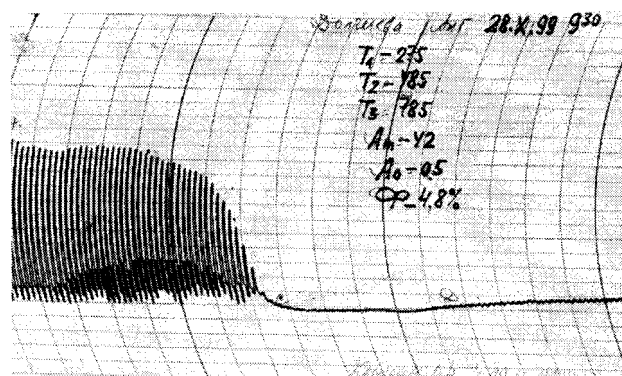


Рис. 14. ЭКГ больной через сутки после операции в 9.30 перед введением 0,4 клексана

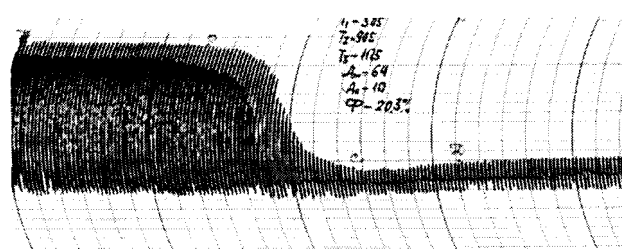


Рис. 15. ЭКГ больной через 4 часа после введения 0,4 клексана (пациентка получает 0,4 2 раза в сутки)

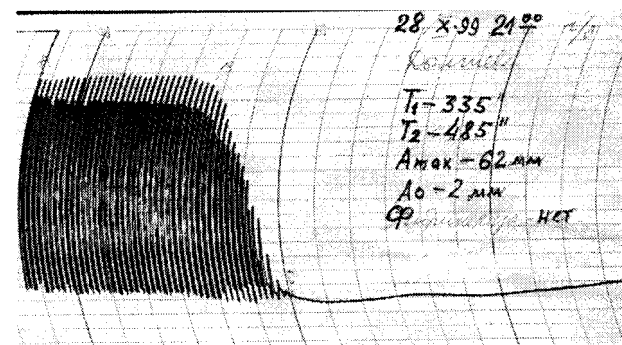


Рис. 16. ЭКГ через 12 ч после введения 0,4 клексана (назначено 0,4 2 раза в сутки)

— укорочение г+к тромбоэластограммы до 12 мм и ниже;
— повышение индекса тромбодинамического потенциала тромбоэластограммы выше 20 усл. ед.

3. Проведение специфической профилактики угрожаемых состояний.

4. Соблюдение принципов неспецифической профилактики тромбоэмболических осложнений.

Принципы специфической профилактики тромбозов и тромбоэмболических осложнений у больных с наследственной и аутоиммунной

тромбофилией в родах, послеродовом и послеоперационном периодах заключаются в следующем:

1. При дефиците физиологических антикоагулянтов и компонентов фибринолитической системы показано введение свежемороженой плазмы, содержащей как ингибиторы свертывания крови (антитромбин III, протейназ С), так и компоненты фибринолиза (плазминоген). Введение свежемороженой плазмы является основным патогенетическим методом терапии наследственной тромбофилии.

2. При установленном дефиците конкретного фактора, вызвавшего тромбофилию, предпочтение должно быть отдано применению нужного антикоагулянта или плазминогена. В настоящее время зарубежными фирмами выпускаются препараты антитромбина III, протеинов С и S.

3. При тромбофилии, связанной с наличием избыточного количества ингибиторов фибринолиза (антиплазмина или активатора плазминогена), аномалиями фибриногена (дисфибриногемией) и дефицитом фактора XII (фактор Хагемана), показаны плазмаферез с последующим введением свежезамороженной плазмы и активаторов плазминогена (стрептокиназы, урокиназы или активатора тканевого типа — ТРА, актиказы и др.).

4. Больным с наследственной тромбофилией противопоказано назначение ингибиторов фибринолиза (аминокапроновая кислота, трасилол, гордокс, контрикал, кальция хлорид), кровоостанавливающих препаратов (викасол, дицинон), эстроген-гестагенных препаратов.

5. При антифосфолипидном синдроме и других иммунных тромбофилиях показаны дискретный плазмаферез, применение антикоагулянтов прямого и непрямого действия, антиагрегантов, глюкокортикоидов. Антикоагулянты непрямого действия противопоказаны беременным, так как в I триместре они могут вызвать гипопластическую хондродистрофию плода, во II — поражение ЦНС, а в III — геморрагический синдром у плода. В качестве антиагрегантов показаны декстраны (реополиглюкин, реомакродекс), аспирин в малых дозах.

6. Профилактика тромбоэмболических осложнений или ретромбозов также обеспечивается назначением один раз в сутки препаратов низкомолекулярного гепарина (фраксипарин, эноксипарин). Они обладают выраженной активностью в отношении фактора Ха и слабой активностью в отношении фактора Ia и оказывают быстрое и продолжительное антитромботическое и антиагрегантное действие.

7. Развитие тромбоэмболических осложнений или рецидива венозного тромбоза является показанием для назначения комплексной антитромботической терапии (мазевые аппликации, антикоагулянты, дезагреганты, вазопротекторы, неспецифические противовоспалительные средства) и эластической компрессии нижних конечностей.

8. В случае восходящего тромбофлебита большой подкожной вены (состояния чревато-тромбоэмболией) показана перевязка большой подкожной вены бедра в области сафенофеморального соустья.

9. В случае обнаружения при ангиографии флотирующего (эмболоопасного) тромба глубоких вен нижних конечностей для предупреждения тромбоэмболии легочной артерии показаны механические и хирургические методы профилактики: имплантация кава-фильтра или наложение механического шва (или перевязка) на нижнюю полую вену.

10. Родоразрешение больных тромбофилией предпочтительнее осуществлять через естественные родовые пути. Оперативное родоразрешение увеличивает риск тромбоэмболических осложнений в 10–15 раз.

Однако при наличии у беременной флотирующего тромбоза родоразрешение должно быть оперативным — кесарево сечение в сочетании с наложением механического шва на нижнюю полую вену. Роды через естественные родовые пути возможны после имплантации кава-фильтра.

Неспецифическая профилактика тромбоэмболических осложнений основывается на соблюдении следующих принципов рациональной хирургии:

1. Адекватная предоперационная или предродовая подготовка.

2. Выбор метода родоразрешения и бережное родоразрешение.

3. Хорошая хирургическая техника, минимальная травматизация тканей и сокращение продолжительности операции.

4. Адекватная инфузионно-трансфузионная терапия во время операции и в послеоперационном периоде (ликвидация гиповолемии, улучшение реологических свойств крови).

5. Профилактика послеродовых и послеоперационных кровотечений.

6. Активное ведение послеоперационного периода.

7. Профилактика гнойно-воспалительных осложнений.

Заключение

Таким образом, проблема послеоперационных венозных ТЭО — одна из важнейших в современной акушерско-гинекологической практике.

Существует настоятельная необходимость широкого внедрения в клиническую практику системы профилактики и лечения ТЭО с использованием комплекса мер, в том числе низкомолекулярных гепаринов.

Карта исследования системы гемостаза (см. приложение 1, с. 71).

Приложение 1

Карта исследования системы гемостаза

Показатели гемостазиограммы	Гипокоагуляция	Норма	Гиперкоагуляция	Время исследования			
Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз							
Количество тромбоцитов, 10 ⁹ /л	< 100	150–450	> 450				
4-тромбоцитарный фактор (ТФ4), с	↑ ДВС	0–5					
Агрегация Тц к АДФ, с	↑ ДВС	25–35					
Резистентность капилляров, количество петехий	> 5	3–0					
Кровотечение по Дукке, мин	> 4	3–1					
Свертывающая система							
Свертываемость по Ли-Уайту, мин	> 10	7–5	< 4				
Протромбиновое (тромбопластиновое) время, с	↑ ДВС	14–16					
Активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время — АЧТВ, с	↑ ДВС	45–55					
Фибриноген, г/л	< 2	< 2–4	> 4				
Концентрация растворимых комплексов фибрин-мономера (РФМК), плазма, мг/100 мл			↑ ДВС				
D-димер		< 3–4	↑ ДВС				
Фибриноген В	—	—	++ и >				
Этаноловая и протаминавая пробы			+				
Иммунопреципитация на ПДФ			+ ДВС				
Антикоагулянтная система*							
Прогрессивная активность антитромбина III, %	↓ ДВС	85–115					
Антитромбин III, с	> 69	69–19					
Тромбиновое время, с	> 17	14–18	< 12				
Толерантность плазмы к гепарину, с	> 180	180–150	< 150				
Фибринолитическая система							
Фибринолиз: спонтанный, % эуглобулиновый при активации стрептокиназой, с	> 20 ↓ ДВС	20–10 75–85	< 9				
Тромбоэластограмма**, мин: R K Ma T		7–5 5–3 45–55 12					
Электрокоагулограмма**: T1, с T2, с T3, с Ам, мм А ₀ , мм фибринолиз, %		238±7 547±12 651±15 67–24 43–5 35–25					
* — следует определить один из представленных показателей, наиболее информативным является антитромбин III. ** — для экспресс-оценки системы гемостаза регистрируют тромбоэластограмму или электрокоагулограмму.							

Литература

1. Балуда В.П., Деянов И.И., Балуда М.В. и др. Профилактика тромбозов.— Саратов: Изд-во Саратов. Ун-та, 1992.— 175 с.
2. Баскаков В.П., Туманов И.П., Цвелев Ю.В. Профилактика послеоперационных тромбоэмболических осложнений // Акушерство и гинекология.— 1977.— № 12.— С. 29–32.
3. Кириенко А.И., Григорян Р.А., Богачев В.Ю., Богданец Л.И. Фармакотерапия хронической венозной недостаточности нижних конечностей // Клиническая фармакология и терапия.— 2001.— № 10 (1).— С. 84–90.
4. Лабораторный контроль антикоагулянтной терапии у хирургических больных // Методические рекомендации под ред. В.Л.Эмануэля и В.В.Гриценко.— СПб, 2002.— 56 с.
5. Макаров О.В., Кириенко А.И., Краснова Т.А. и др. Ведение беременности и родов при тромбоэмболических осложнениях // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов.— 1998.— № 2.— С. 115–122.
6. Новик А.А., Коцюбинский Н.Н. К вопросу о тромбообразовании и его профилактике // Военно-медицинский журнал.— 2001.— Т. 322.— № 1.— С. 44–47.
7. Профилактика венозных тромбозов и эмболий. Международный консенсус // International Angiology.— 1997.— Vol. 16.— № 1.— P. 3–38.
8. Профилактика послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений. Российский консенсус // Современная онкология.— 2000.— Т.2.— № 4.— С. 136–140.
9. Савельев В.С., Гологорский В.А., Кириенко А.И., Гельфанд Б.Р. Профилактика послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений // Анестезиология и реаниматология.— 2000.— № 4.— С. 68–71.
10. Фаткуллин И.Ф., Зубаиров Д.М. Наследственные и приобретенные дефекты системы гемостаза в акушерско-гинекологической практике.— М.: МЕДпресс-информ, 2002.— 63 с.
11. Berquist D. Postoperative Tromboembolism // Frequency, etiology, Prophylaxis.— Berlin, 1983.
12. Brown H.L., Hiatt A.K. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism // Clin. Obstet. Gynecol.— 1996.— Vol. 39, № 1.— P. 87–100.
13. European Consensus Statement/ Prevention of Venous Thrombolism.— London, 1992.
14. Samama C.M., Samama M.M. // European Congress of Anesthesiologists: Refresher Course.— Amsterdam, 1999.— P. 39–44.

TROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN OBSTETRIC-GYNECOLOGICAL PRACTICES

Bezhenar V.F., Tseliov Yu. V.,
Levshankov A.I., Kaplun I.B.,
Shchiogolev A.V., Kandyba D.V.,
Savello A.V.

■ **The summary:** In clinical lecture, etiology, pathogenesis, principles of diagnostics and methods for treatment of thromboembolic complications, which the most often an obstetric-gynecologist meets in its practice. Authors present their own clinical observations, which allow to them formulating the main principles of thromboembolism prophylaxis in obstetrics and gynecology.

■ **Key words:** thromboembolism of lung artery, thromboembolic complications, thrombosis of depth veins, gynecological operations, pregnancy and delivery complications, low-molecular heparines