

УДК: 618.1–005.6–008.6–08

## ПРОБЛЕМА ТРОМБОГЕМОРАГІЧНОГО СИНДРОМУ У СУЧАСНІЙ ГІНЕКОЛОГІЇ

Суса О.М.

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Стаття присвячена актуальній проблемі в акушерсько-гінекологічній практиці, а саме тромбоеморагічному синдрому. Наведено дані про поширення тромбоеморагічного синдрому, причини розвитку та механізм формування, класифікацію, розглянуто основні методи діагностики та лікування. Проблема тромбоеморагічного синдрому залишається актуальною на сьогоднішній день у зв'язку із високим відсотком розвитку тромбоеморагічних ускладнень під час операцій та у ранньому післяопераційному періоді.*

Ключові слова: тромбоеморагічний синдром, тромбоеморагічні ускладнення, міома матки, коагулопатія, гіперкоагуляція.

Тромбоеморагічні ускладнення є найбільш небезпечними як у хірургічній, так і в акушерсько-гінекологічній практиці. Патогенез і можливість розвитку тромбоеморагічного синдрому (ТГС) та тромбоеморагічних ускладнень при оперативних втручаннях лишається недостатньо зрозумілим питанням для переважної більшості лікарів.

ТГС – це основа загальної патології, універсальний та неспецифічний процес, що супроводжується дисбалансом в антикоагулянтному потенціалі крові і становить близько 40 % випадків гострих порушень у системі гемостазу в ранньому післяопераційному періоді [13, 27, 29].

ТГС є фундаментальною основою патогенезу, профілактики та лікування набутих коагулопатій. Термін „тромбоеморагічний синдром” отримав пріоритет у світовому масштабі. Він включає в себе не лише клітково-тканинні, а й судинні та внутрішньосудинні ланки [26, 28]. В літературних джерелах ТГС має декілька синонімів. Blombäck M.P. et al. [29] запропонували називати порушення у системі гемостазу „коагулопатією споживання”, тому що при дифузному згортанні крові відбувається споживання факторів згортання та тромбоцитів. Порушенням коагуляції належить таке визначення як „синдром дефібринації”, оскільки спостерігається зниження рівня фібриногену у системі гемостазу [9].

Мачабелі М.С. [16, 17] порушенням у системі гемостазу надав таке визначення як „тромбоеморагічний феномен” або „тромбоеморагічний синдром”, при цьому звернув увагу на те, що в основі порушення знаходиться поєднання підсиленого тромбоутворення із ознаками патологічної крововтрати. В літературі можна також зустріти опис вказаної коагулопатії під назвою „консумптивне тромбоеморагічне порушення” [34].

Таким чином, „синдром дефібринації”, „коагулопатія споживання”, „тромбоеморагічний феномен”, „тромбоеморагічний синдром”, „консумптивне тромбоеморагічне порушення” та „дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові” (ДВЗ–синдром) – це визначення одного і того ж патологічного стану.

Роботи багатьох дослідників показали, що у формуванні ДВЗ–синдрому велике значення мають аглютинація та агрегація формених елементів крові – тромбоцитів, лейкоцитів, еритроцитів. Формені елементи крові звільнюють у кровоток біологічно активні речовини – серотонін, гістамін, які підтримують капілярну дилатацію [34, 36].

На сьогоднішній день уже відкриті допоміжні фактори, які беруть участь в розвитку ТГС. Доведено, що крім серотоніну та гістаміну в кровотоці під час розвитку тромбоеморагічного синдрому з'являються інтерлейкіни та радикали  $H_2O_2$ , які також підтримують капілярну дилатацію та руйнують мембранний апарат клітин судинного ендотелію [15]. В даних умовах клітини ендотелію здатні виробляти тканинний тромбопластин – основний прокоагулянт у розвитку тромбоеморагічного синдрому. Проникнення тканинних субстанцій до судинного русла призводить до однотипних розладів гемокоагуляції.

В патогенезі ТГС крові під час оперативного втручання велику роль відіграють зміни в згортальній системі крові у бік гіперкоагуляції. У першу чергу це пов'язано із зниженням антикоагулянтної активності крові (за рахунок зменшення кількості коагулянтів та збільшення рівня їх інгібіторів), а також підвищенням вмісту інгібіторів фібринолізу [3, 14, 32]. При ДВЗ–синдромі на фоні оперативного лікування уражаються усі три ланки системи гемостазу – судинна, тромбоцитарна, коагуляційна. Крім того, необхідно пам'ятати, що виснажується і фібринолітична система [18].

На думку таких дослідників [2, 3, 7, 24], гіперкоагуляційний потенціал крові формується завдяки підвищеній адгезивній та агрегаційній активності тромбоцитів, підсиленню прокоагулянтної ланки гемокоагуляції, підвищенню згортальної та зменшенню антизгортальної активності клітинних елементів крові та судинної стінки.

За характером перебігу ДВЗ – синдром може бути гострим, підгострим, хронічним, рецидивним, миттєвим та латентним (хронічним), а за ступенем розповсюдженості може бути не лише розосередженим, а й локалізованим. Слід зауважити, що під час розвитку хронічного ДВЗ–

синдрому у крові циркулюють лише мономерні фібрину, його відкладання на судинній стінці відсутні. Це свідчить про підвищення згортання крові – тромбофілію. При такому стані відбувається перерозподіл факторів згортання та виснаження компенсаторних резервів системи регулювання агрегатного стану крові [5, 35].

Розвиток ТГС завжди супроводжується дисбалансом в антикоагулянтному потенціалі крові, в системі гепарин-антитромбін ІІІ (А-ІІІ), а також у системі протеїн S-тромбомодулін-протеїн С, що відображають антитромбіновий потенціал клітин ендометрія. Дефіцит даних антикоагулянтів є типовим лабораторним маркером синдрому ДВЗ [4, 11, 36].

Під час проведення досліджень на тканинах та органах малого тазу: матці, маткових трубах, яєчниках, вченими було доведено, що, на відміну від тканин інших органів жінки, у вищевказаних органах містяться тромбoplastичні субстанції, а також стимулятори та інгібітори фібринолізу. Так, ендометрій, окрім міцної тромбoplastичної активності, містить також і інші субстанції, які спонукають до розвитку гемокоагуляції: тромбіно – та конвєртиноподібні фактори, сполучення, які підвищують адгезивність, агломерацію, розпад тромбоцитів. Тканини матки містять дуже активні тромбoplastичні агенти, антигепариновий фактор, активатори та інгібітори фібринолізу. В свою чергу ендометрій містить активатор плазміногену, але у меншій кількості, ніж міометрій. Фібринолітична активність міометрія не залежить від віку жінки, а фібринолітичний потенціал ендометрія жінки дітородного віку у 5 раз вищий у порівнянні із жінками, яким більше 45 років [7, 25].

Таким чином, гемокоагулюючі субстанції вищевказаних тканин призводять до порушень у локальному гемостазі, а при надходженні до загального кровотоку – змінюють стан гемостазу усього організму.

Відомо, що матка є одним із органів, який має найбільшу фібринолітичну активність, обумовлену активатором плазміногена. Виявлено, що фібринолітична активність навколо вузлової зони міометрію наближається до такої, як і у незмінній тканині, але буває ще нижчою. При субмукозному розташуванні вузлів фібринолітична активність ендометрія вища, ніж у ділянках слизової, розташованої поза вузлом. Під час розвитку міоміома тромбoplastична активність її тканин збільшується, а фібринолітична активність у фіброматозній тканині знижується за рахунок низької концентрації активатора плазміногена у зв'язку з малою васкуляризацією пухлинної тканини [6, 7, 18, 23].

Кровотеча під час операції та в післяопераційному періоді не завжди є результатом технічних помилок, а частіше обумовлена гемокоагу-

ляційними порушеннями. Порушення згортання крові характеризується різним ступенем дефіциту плазмових факторів, тромбоцитопенією, підсиленням антикоагулянтної та фібринолітичної активності [3, 10, 30, 37]. Гіперкоагуляція та пригнічення фібринолізу, які відмічаються перед, під час операцій та у післяопераційному періоді, спонукають до розвитку тромбоемболічних ускладнень [18, 27].

Операційна травма, тривалість основного захворювання (міома матки), тривалість операції та гіподинамії, стресові ситуації, фізичні, хімічні та мікробні впливи, захворювання серцево-судинної системи, будь-який термінальний стан, незалежно від етіології, спонукають до клінічної маніфестації тромбоемболічного синдрому [19, 22]. Клінічні прояви ТГС різнобічні, але все ж таки вони обумовлені порушеннями мікроциркуляції в тих чи інших органах і виявляються локальними та генералізованими змінами.

Найбільш показовим проявом гострої форми ТГС є тромбоемболічний шок, ускладнений крововтратою, кровотечею, гіпоксією, масивною трансфузією гомологічної крові, об'ємними хірургічними втручаннями. При хірургічному ТГС часто зустрічається латентна (хронічна) форма. Вона спостерігається при надходженні невеликих порцій тромбoplastину протягом тривалого часу. Порушення гемокоагуляції при цьому відбувається поступово [15, 25].

Серед методів виявлення ознак внутрішньосудинного згортання крові найбільше значення мають методи визначення розчинних комплексів мономерів фібрину, які найбільш вірогідно підтверджують утворення та споживання тромбіну у кровотоці, і прямим підтвердженням активації згортання крові є факт різкого падіння кількості фібриногену та тромбоцитів. Втім, подібна зміна спостерігається при "коагулопатії споживання". Але не можна не враховувати можливості падіння кількості фібриногену та тромбоцитів при розвитку тромботичного процесу, що у подальшому може запобігти виникненню діагностичних помилок і помилок, які пов'язані з тактикою ведення хворих [3, 16].

Антитромбін ІІІ виконує роль головного плазмового кофактора гепарину, під впливом якого відбувається трансформація із прогресуючого антикоагулянта в інгібітор сповільненої дії. Зниження вмісту АТ-ІІІ – прогностично несприятлива ознака, яка свідчить про тромбофілічний стан [20]. Найбільш доступним методом визначення фібринолітичної активності є визначення часу лізису еуглобулінів та фібринолізу на фібринових пластинках. Значне подовження часу лізису еуглобулінового згортку свідчить про пригнічення фібринолізу, що є прогностично інформативним. В той же час зменшення вмісту основного субстрату фібринолітичної ланки системи

гемостазу може спонукати до розвитку тромбогеморагічних порушень у системі гемостазу [38, 40].

Таким чином, зміни лабораторних показників можуть відбуватись не в однаковій мірі. Це залежить, перш за все, від розповсюдження процесу, його вираженості, компенсаторних можливостей системи гемостазу, активації захисних сил організму, коли вони іще не зовсім пригнічені і здатні протистояти патологічному процесу. Але підтвердити діагноз ТГС та його фази можливо лише при зіставленні даних клінічної картини та гемостазиологічних досліджень [3, 17].

Лікування ТГС складне, не завжди успішне і повинно визначатися стадією коагулопатичних порушень, а також основним патологічним процесом та післяопераційним станом. Запропоновано багато методів лікування ТГС, але основними моментами терапії ТГС є: внутрішньовенне введення гепарину, кровозамінників, дезагрегантів, інгібіторів протеаз, замісна плазмотерапія, тромболітики [11, 12, 14, 27].

Деякі автори при лікуванні ТГС перевагу віддають гепарину [20, 27]. Личов В.Г. [12] вважає, що призначення самого гепарину малоєфективне у зв'язку із розвитком при тромбогеморагічному синдромі феномена гепаринорезистентності в результаті зниження рівня АТ-III. На думку автора, гепарин необхідно вводити у свіжозаморожену плазму, яка переливається. При взаємодії гепарину з АТ-III, інактивуюча дія останнього у відношенні до тромбіну та факторів  $X_a$  та  $IX_a$  прискорюються в 1000 разів, а якщо тромбін встигає взаємодіяти з гепарином, не з'єднаним із АТ-III, то ступінь інактивації має лише 4-15-разове прискорення.

Дотепер немає ще ясного уявлення про дози гепарину і терміни його призначення. Більшість авторів, визнаючи порушення в гемокоагуляційній системі у хворих при різних видах хірургічних втручань, у тому числі і при гінекологічних захворюваннях, вибирають для призначення гепарину перші дні післяопераційного періоду – 1-3-й день [1, 6, 19]. Інші дослідники [14, 23] гепарин вводили за 1-2 години перед плановою операцією з приводу м'ом матки, а при гострих хірургічних захворюваннях черевної порожнини гепарин застосовували до операції та у ранньому післяопераційному періоді [22, 40].

Зараз закордонними фірмами випускається цілий ряд низькомолекулярних гепаринів (НМГ), які одержані методом ферментативної та хімічної деполіаризації стандартного гепарину (СГ). Молекулярна маса НМГ в 8-16 разів менша від маси СГ. Вони взаємодіють із АТ-III утворюючи комплекс який пригнічує активність факторів згортання:  $XII_a$ ,  $XI_a$ ,  $X_a$ ,  $VII_a$  та ін. [13, 29].

Антитромботичну дію мають декстрини, які належать до класу полісахаридів і складаються

із  $\alpha$ -D-глюкози. В клінічній практиці багатьох країн застосовуються в основному декстран-40. Препарати декстрану рекомендують вводити внутрішньовенно під час операції по 400-800 мл або таку ж кількість у перші 2-3 дні після операції [30, 34, 39].

Таким чином, знання етіопатогенетичних ланок виникнення та прогресування ТГС у гінекологічних хворих, які потребують оперативного лікування, дозволяє розробляти та впроваджувати в гінекологічну практику систему сучасних ефективних профілактичних заходів.

#### Література

1. Адамова Р.Л. Принципы профилактики тромбогеморрагических осложнений в послеоперационном и послеродовом периоду у беременных с гестозами // Физиология и патология гемостаза. – Полтава, 1991. – С. 178.
2. Андриенко Г.В. Фибринолиз (биохимия, физиология, патология). – М.: Изд-во ИГУ, 1979. – 352 с.
3. Артамонов В.С., Федун З.В., Жесткова И.В. ДВС-синдром в акушерстве и гинекологии. – К.: Здоров'я, 1993. – 192 с.
4. Баркаган З.С.: Руководство по гематологии / Под ред. А.И. Воробьева. – М., 1985. – Т.2. – С. 160-339.
5. Бокарев И.Н., Щелоткин Б.М. Внутрисосудистое свертывание крови. – Киев: Здоров'я, 1989. – 156 с.
6. Бородулин Б.П. Профилактика и лечение тромбозомических осложнений у больных с заболеваниями мочевыводящих путей // «Физиология и патология гемостаза»: Всесоюз. конф. – Полтава, 1991. – С. 129-130.
7. Вдовина Г.Ф., Скипетров В.П. Изменения гемокоагуляции у гинекологических больных во время операции // Акушер. и гинекол. – 1988. – №5. – С. 27-29.
8. Грицюк А.И., Амосова Е.Н. Практическая гемостазиология. – Киев: Здоровье, 1994. – 231 с.
9. Иванов Е.П. Диагностика нарушенный гемостаза. – Минск: Беларусь, 1983. – 222 с.
10. Кудрявцева Л.И., Скипетров В.П. Изменения гемокоагуляции во время операции у больных раком яичников // Акушер. и гинекол. – 1984. – №2. – С. 42-44.
11. Лычев В.Г. Клинико-лабораторная диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.03. – М., 1986. – 35 с.
12. Лычев В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. – 2-е изд., перераб. и доп. – Н. Новгород: Издательство НГМА, 1998. – 191 с.
13. Макаров О.В., Озолина Л.А. Венозные тромбозы в акушерстве и гинекологии. – М.: АО ПЦ Эфир, 1998. – 261 с.
14. Макаров О.В., Озолина Л.А., Пархоменко Т.В. Ингаляционное введение гепарина для профилактики ретро-мбозов в акушерской практике // Акушерство и гинекология. – 1999. – №5. – С. 23-26.
15. Макацария А.Д. Патогенез. Принципы диагностики и терапии диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при некоторых тяжелых формах акушерской патологии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01. – М., 1981 – 31 с.
16. Мачабели М.С. Сосудистая стенка как промежуточное звено в системе регуляции агрегатного состояния крови при реакции освобождения и реакции принуждения тканевых клеток // «Поражение сосудистой стенки и гемостаза»: Тез. докл. 2-й всесоюз. конф. – Минск, 1983. – С. 233-235.
17. Мачабели М.С. Тромбогеморрагическая теория общей патологии // Успехи физиологических наук. – 1986. – Т.17, №2. – С. 56-82.
18. Мищенко В.П. Физиология гемостаза и ДВС-синдром. – Полтава, 1998. – 164 с.

19. Озолина Л.А. Прогнозирование и профилактика тромбозов и тромбоэмболий в акушерстве и гинекологии: Дис. ... док-ра мед. наук: 14.00.01. – М., 1999. – 307 с.
20. Профилактика тромбгеморрагических осложнений у женщин, перенесших вынужденную гистерэктомию во время абдоминального родоразрешения / Ю.П. Вдовиченко, А.Н. Рыбалка, Салам Сати и др. // «Вопросы фибринолиза и тромболиза»: IV Всеоюзн. конф. – Ялта, 1990. – С. 44-45.
21. Профилактика тромбозов / В.П. Балуда, И.И. Деянов, М.В. Балуда и др. – Саратов, 1992. – 176 с.
22. Рецепторы семейства PAR – связующее звено процессов свёртывания крови и воспаления / Т.Н. Дугина, Е.В. Киселева, И.В. Чистов и др. // Биохимия. – 2002. – Т.6, вып. 1. – С. 77-78.
23. Роль нарушений гемостаза в патогенезе операционных кровотечений у онкологических больных / А.В. Маджуга, О.В. Сомонова, А.Т. Елизарова, В.М. Астахова // Физиология и патология гемостаза: Всеоюзн. конф. – Полтава, 1991. – С. 204-205.
24. Савченко В.Ф. Состояние системы гемостаза у больных с доброкачественными опухолями придатков в до и в послеоперационном периоде: Дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01. – М., 1984. – С. 94-98.
25. Савченко В.Ф. Функциональное состояние гемостаза у больных с кистами и кистами яичников // «Диагностика проблемы гемостаза в клинической практике»: Всеоюзн. конф. – М., 1987. – С. 74.
26. Скипетров В.П. Фибринолитический потенциал тканей // «Актуальные проблемы гемостаза в клинической практике»: Всеоюзн. конф. – М., 1987. – С. 190.
27. Титова Г.П., Тихомирова Н.И. Тромбгеморрагический синдром в неотложной гинекологии // Архив патологии. – 1995. – 57. – №2. – С. 46-52.
28. Тихомирова Н.И. Профилактика генерализации тромбгеморрагического синдрома при оперативном лечении больных с острой гинекологической патологией: Дис. ... д-ра. мед. наук: 14.00.01. – М., 1994. – 234 с.
29. Тромбоэмболические осложнения в акушерстве и гинекологии: Монография /А.Я. Сенчук, Б.М. Венцовский, Т.П. Гарник и др. – К.: Макком, 2003. – 360 с.: 19 ил.
30. Blomback M.P. // Scand. J. clin. Lab. Invest. – 1984. – Suppl. 178. – P. 11-57.
31. Brown H.L., Hiett A.K. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism // Clin. Obstet. Gynecol. – 1996. – Vol. 39, Mar. – P. 87-100.
32. Foidart I.M., Zambotte K. Za participation vasculaire dans la pathogenie de la pre – eclampsie actuations recentes // Perfrans / Gynecol. Obstet. – 1984. – V.79, №4. – P. 249-252.
33. Gamussi G.M., Agliet K., Coda F. Immunology. – 1981. – Vol. 42. – P. 191 – 199.
34. Gert Muller-Bethaus M.D. Semin. Thrombos. Hemostas. – 1989. – Vol. 15, №1. – P. 56-87.
35. Gorio A., Gattabeni F., Cullio A. Patogenesi moleculare cellulare dell'ischemia cerebrale consequence e prevensione farmacologica // Ross. clin. sci. ist Biochim. ital. – 1988. – Vol. 64, № 1-2. – S. 4-7.
36. Hellgren M., Svensson P.J., Dahiback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thromboembolism associated with pregnancy and oral contraceptives // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1995. – 173 (1). – P. 210-213.
37. Hough R.E., Makris N., Preston F.R. Pregnancy in women with thrombophilia: incidence of thrombosis and pregnancy outcome // Br. J. Haem. – 1996. – Suppl. 2. – P. 136.
38. Kies M.S., Porch J.J., Giolma J.P. Haemostatic function in cancer patients // Cancer. – 1980. – V. 46, №4. – P. 831-7.
39. McColl M., Ramsay J.E., Tait R.C. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism // Thromb. Haemost. – 1997. – Vol. 78. – P. 1183-1188.
40. Pabinger I and the Study Group on Natural Inhibitors. Thrombotic risk in hereditary anti-thrombin III, protein C or protein S deficiency // Alter. Thromb. Vase. Biol. – 1996. – Vol. 16. – P. 742-748.

## Реферат

### ПРОБЛЕМА ТРОМБОГЕМОРРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА В СОВРЕМЕННОЙ ГИНЕКОЛОГИИ

Сыса О.Н.

Ключевые слова: тромбгеморрагический синдром, тромбгеморрагические осложнения, миома матки, коагулопатия, гиперкоагуляция.

Статья посвящена актуальной проблеме в акушерско-гинекологической практике, а именно тромбгеморрагическому синдрому. Приведены данные о понятии тромбгеморрагического синдрома, причины развития и механизм формирования, классификация, рассмотрены основные методы диагностики и лечения. Проблема тромбгеморрагического синдрома остается актуальной на сегодняшний день, в связи с высоким процентом развития тромбгеморрагических осложнений во время операций и в раннем послеоперационном периоде.

## Summary

### PROBLEMS DEALING WITH THROMBOHEMORRHAGIC SYNDROME IN UP-TO-DATE GYNAECOLOGY

Sysa O.N.

Key words: thrombohemorrhagic syndrome, thrombohemorrhagic complications, uterine myoma, coagulopathy, hypercoagulation.

The paper devoted to the urgent problem of obstetrical and gynecological practice – thrombohemorrhagic syndrome. We represent the data of the thrombohemorrhagic syndrome concept, causes and mechanisms of the development, view new methods of diagnosis and treatment. The problem of thrombohemorrhagic syndrome is considered to be rather urgent because of the high percentage of the thrombohemorrhagic complications occurring during the operation and during the early postoperative period.