

УДК 618. 11/.14 – 089. 87: 615. 384

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПЕРФТОРАНА В КОМПЛЕКСНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ РАННИХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ МАТКИ С ПРИДАТКАМИ

Рагимова Р.И.

НИИ ЭЧ и ГТ, ГОУ ВПО «Даггосмедакадемия МЗ и СР РФ», Махачкала,
e-mail: dgma@mail.ru

Представлены результаты профилактики ранних тромбоемболических осложнений после операции удаления матки с придатками. Доказано, что применение перфторана в комплексной терапии способствует снижению тромбогенного потенциала крови и активности свертывающей системы крови и тем самым снижает риск возникновения ранних тромбоемболических осложнений после операций на матке с придатками.

Ключевые слова: перфторан, профилактика, тромбоемболические осложнения, операции на матке с придатками

Введение. Общая частота тромбоемболических осложнений после гинекологических вмешательств составляет от 4 до 22 % по данным [7, 8, 10], а в общей хирургии – 30 % (тромбоз глубоких вен). Летальность среди нелеченных достигает до 30 % [5], но при рано начатой терапии антикоагулянтами не превышает – 10 % (Rich .S.). Основой развития тромбоемболических осложнений (ТЭО) является хронический ДВС – синдром в стадии длительной гиперкоагуляции, источником тромбообразования у женщин с гиперпластическими процессами и служат сосуды, ближайшие к зоне операции, что подтверждено патоморфологически [3]. Система гемостаза оказывает влияние на гемореологию, гемодинамику, проницаемость сосудистой стенки, участвует в заживлении ран, воспалении, и в то же время сама подвергается воздействию этих факторов [2, 5, 10]. По данным литературы [1, 4, 6, 9], перфторан, растворяясь в мембране эритроцитов, делает их более эластичными и легко деформируемыми, уменьшая вязкость крови, что улучшает их прохождение через капилляры, разрушает тромбоцитарные агрегаты, что также способствует реканализации сосудистого русла. Все это послужило основанием для включения плазмозамениителя

перфторана в программу комплексной инфузионно-трансфузионной терапии для профилактики ранних тромбоемболических осложнений после обширных гинекологических операций.

Цель исследования – ранняя профилактика тромбоемболических осложнений после операции удаления матки с придатками.

Материал и методы исследования

Для решения поставленных задач нами выполнены эксперименты на многопородных 36 собаках (самках) с массой от 13 до 20 кг. Операции выполняли с соблюдением этических норм. Под внутривенным тиопенталовым наркозом вскрывали брюшную полость – нижняя срединная лапаротомия. Производили удаление матки с придатками. Операции выполнены в трех сериях: 1-я серия опытов (12 животных) – изучали показатели свертывающей и противосвертывающей систем крови в динамике после операции (при этом коррекцию не производили), во 2-й серии (12 животных) после операции – для коррекции нарушений в системе гемостаза использовали традиционный метод профилактики – (реополиглюкин вводили внутривенно капельно в дозе 5–7 мл на 1 кг веса, гепарин в дозе 5 тыс.

ЕД 2 раза в день) – контрольная группа, в третьей серии (12 животных) после операции – комплексный метод профилактики, суть которого заключается в следующем: перед зашиванием операционной раны в боковую клетчатку таза вводили раствор озонированного перфторана. В первые три дня после операции вводили гепарин в дозе 1,5–2,0 тыс. ЕД 2 раза в сутки, внутривенно капельно вводили раствор реополиглобулина в дозе 7–8 мл на 1 кг веса. На 1, 3, 5 сутки после операции внутривенно вводили еще и раствор перфторана в дозе 10–15 мл на 1 кг веса (патент РФ №2375066 от 10.12.2009 г.) – основная группа. Дозы рассчитывались индивидуально. Перед введением основного объема перфторана, производили постановку биологической пробы: после введения первых 3–5 капель перфторана делали перерыв на 3 минуты, и после последующих 30 капель еще перерыв на 15–20 минут для выявления возможных аллергических реакций. При отсутствии последних продолжали вливание в произвольном темпе, в среднем со скоростью 50 капель в 1 минуту. Изучали у всех животных показатели свертывающей и противосвертывающей систем крови: время свертывания крови (ВСК) (в сек), протромбиновый индекс (ПТИ) (в %), тромбиновое время (ТВ) (в сек), активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) (в сек), растворимые фибринмономерные комплексы (РФМК) (в мг/100 мл), фибринолитическая активность (ФА) (в мин.), тромбоциты (в тыс.), концентрацию фибриногена (г/л), антитромбина – 111 (АТ-111) (%). Наличие продуктов паракоагуляции оценивали путем обнаружения фибриногена В и этанолового теста до операции и в динамике послеоперационного периода через 1, 3, 5–7, 14 сутки. Полученные данные подвергались статистической обработке с использованием пакета статистических программ Biostat. Достоверность разницы оценивалась по критерию Стьюдента с поправкой Бонферони и критерия Тьюки.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследований показали, что после операции удаления матки с придатками в крови оперированных животных отмечали изменения в свертывающей системе крови в виде укорочения ВСК, ТВ, повышения (ПТИ) и концентрации фибриногена, увеличения РФМК и укорочения АПТВ, снижения активности АТ-111 и замедления ФА, увеличения количества тромбоцитов и обнаружения продуктов паракоагуляции в виде положительного этанолового теста, обнаружения фибриногена В в ранние сроки (до 5–7 суток) после операции с последующей тенденцией к нормализации в динамике (табл. 1).

Тромбиновое время на 1 сутки после операции в контрольной группе составило $10,42 \pm 1,24$ (при контроле $11,42 \pm 1,37$ сек), а в основной группе отмечено удлинение на 4,3% – $11,92 \pm 1,38$ % ($p \leq 0,05$) (норма – $13,67 \pm 1,3$ сек). Через 3 суток после операции отмечали тенденцию к удлинению ТВ в контрольной группе на 27,3% – ($11,67 \pm 2,31$ сек), основной группе на 44,5% до $13,25 \pm 0,97$ сек ($p \leq 0,05$). Спустя неделю ТВ значимо ($p \leq 0,05$) удлинялось в основной группе на 25,3% – ($14 \pm 0,74$ сек) по сравнению с контрольной группой – на 6,7% – ($11,92 \pm 1,16$). К концу 2-й недели после операции удаления матки с придатками отмечено дальнейшее удлинение ТВ, особенно оно выражено в основной группе животных – ($14,42 \pm 0,67$), что значимо выше, чем в контрольной группе – ($13,3 \pm 0,88$). На фоне введения перфторана спустя 1 сутки после операции выявили значимое снижение концентрации фибриногена А на 14,5% до $6,12 \pm 0,51$ г/л ($p \leq 0,05$) против контрольной группы, где снижение составило 1,4% – $7,05 \pm 0,53$ г/л. Спустя 5–7 дней после операции, отмечено дальнейшее снижение его концентрации в основной группе на 27,1%, что составило $4,84 \pm 0,46$, а в контрольной группе на 3,7% до $6,4 \pm 0,74$ г/л ($p \leq 0,05$). Количество тромбоцитов значимо уменьшалось в

основной группе спустя 1 сутки после операции на 3,4% по сравнению с контролем на 1,09%, через 5–7 сутки соответственно на 27,5 и 10% ($p \leq 0,05$).

Таблица 1

Динамика показателей коагулограммы после операции удаления матки с придатками ($M \pm m$; $n = 12$; $p \leq 0,05$)

Показатели	Норма	На 1 сутки	На 3-е сутки	На 5-7 сутки	На 14 сутки
	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$
Тромбоциты (в тыс.)	275 ± 14,4	‘365,3 ± 18,6	‘ 410,5 ± 15,7	‘ 456,4 ± 16,9	‘ 294 ± 9,8
Фибриноген А, г/л	4,3 ± 1,14	‘ 7,15 ± 0,57	‘ 7,2 ± 0,77	‘ 6,64 ± 0,31	‘ 6,38 ± 0,32
Фибриноген В	--	++(34,4 %) +(66,6 %)	++(75 %) +(25 %)	++(58,3 %) +(41,7 %)	++(41,6 %) +(58,4 %)
Время свертывания крови, с	174,4 ± 11,58	‘151,7 ± 7,2’	‘141 ± 12,86	‘104,2 ± 8,15’	163,3 ± 7,08’
Этаноловый тест	--	++(25 %) +(75 %)	++(66,6 %) +(34,6 %)	++(66,6 %) +(34,6 %)	++(41,6 %) +(58,4 %)
РФМК мг/100 мл	22,3 ± 2,57	‘25,67 ± 1,55	‘27,08 ± 1,16’	‘27,58 ± 1,24	23,8 ± 1,74’
АТПВ, с	29,2 ± 3,49	24,5 ± 2,99	21,7 ± 3,02	22,8 ± 2,57	26 ± 2,539
ПТИ %	98,75 ± 7,85	‘120,6 ± 5,5’	107,3 ± 9,65	98,3 ± 8,89	90,5 ± 6,09’
АТ-111, %	85,1 ± 6,8	70,9 ± 5,8	63,1 ± 4,38	69 ± 6,45	73,1 ± 4,33
Фибринолит. активность, (в мин)	90,4 ± 4,6	‘ 98,4 ± 5,2’	‘ 110,4 ± 4,6’	‘ 125 ± 3,4	‘ 96,2 ± 3,8
Тромбиновое время (ТВ) в сек	13,67 ± 1,3	‘11,42 ± 1,37	‘9,17 ± 1,34’	‘11,17 ± 1,26’	‘12,08 ± 1,17

Примечание: ‘ $P \leq 0,05$ – разница достоверна в сравнении с исходными значениями; $P \leq 0,05$ ’ – разница достоверна в сравнении в динамике

Через 2 недели после операции более раннюю нормализацию концентрации фибриногена А у оперированных животных выявляли в основной группе, где снижение было на 37,5% – (3,94 ± 0,75), против в контрольной группе на 8,7% – (5,83 ± 0,35 г/л) ($p \leq 0,05$). Норма (4,31 ± 1,145). Показатель ПТИ на 1 сутки после операции в контрольной группе составил 120,8 ± 4,76 %, что выше, чем исходные данные на 0,16% в основной группе на 0,5% – 115,2 ± 3,59% ($p \leq 0,05$). Спустя 3 дня после операции отмечали статистически значимое снижение

показателя протромбинового индекса в контрольной группе на 0,8% – 117,2 ± 4,36%, основной группе на 2,6% до 104,6 ± 3,8%. Через неделю и далее показатель ПТИ значительно ($p \leq 0,05$) снижался в основной группе на 2,6% и составил – 95,75 ± 3,7%, а в контрольной группе – 111,2 ± 3,28, что все ещё выше на 13, 12%. К концу 2-й недели ПТИ снижался в основной группе животных до 91,33 ± 3,85%, что значительно ниже, чем в контрольной группе – 101,5 ± 5,05%. Норма – 98,75 ± 7,85. На фоне введения перфторана отмечали достоверно значимое снижение

уровня РФМК, начиная с 7-х суток после операции. На 1 сутки после операции отмечено снижение его уровня на 13,6%, что составило $22,17 \pm 1,95$ мг/100 мл в основной группе, а в контрольной – на 12,7% – $22,4 \pm 1,7$ мг/100 мл. Спустя 5–7 дней после операции, отмечено статистически значимое снижение РФМК в основной группе на 18,2%, что составило $22,58 \pm 1,88$, а в контрольной группе на 6,02% до $25,9 \pm 1,17$ мг/100 мл ($p \leq 0,05$). Через 2 недели после операции удаления матки с придатками наблюдали значимое снижение РФМК, более выраженное в основной группе оперированных животных на 14,7% – ($20,3 \pm 1,37$), а в контрольной группе на 2,3% – $23,3 \pm 1,4$ мг/100 мл ($p \leq 0,05$). Норма – ($22,33 \pm 2,57$).

В третьей серии опытов (основной группе) на фоне инфузии перфторана ВСК достоверно удлиняется в динамике до 2-х недель. ВСК животных, получавших традиционное лечение на 3 сутки после операции удлинено на 10,9%, что составило $-156,5 \pm 5,63$ сек, против животных, получавших в комплексе и раствор перфторана на $17,58$ до $165,8 \pm 4,76$ сек ($p \leq 0,05$). Через неделю показатель ВСК значимо ($p \leq 0,05$) удлинялся соответственно в основной группе $175,8 \pm 5,048$ сек и контрольной – $161,4 \pm 4,78$ сек. К концу 2-й недели после операции отмечено дальнейшее удлинение ВСК, особенно выражено оно в основной группе животных – $178,7 \pm 4,16$ сек, что достоверно выше, чем в контрольной группе – $166,8 \pm 5,2$ сек. При использовании перфторана наблюдали раннее и статистически значимое удлинение ВСК, чем при использовании традиционного метода лечения при сравнении между собой после операции (на 3,7,14 сутки) ($p \leq 0,05$). После использования традиционного метода лечения отмечали незначимое увеличение активности АТ-111, и на 7 сутки составило $-71,2 \pm 5,9\%$, а при применении перфторана увеличение составило $-13,5\%$ ($80,5 \pm 4,4$). При сравнении между собой в сравниваемых группах показатели АТ-111 при ис-

пользовании перфторана статистически выше ($p \leq 0,05$), чем при традиционном методе профилактики во все сроки исследования. При использовании перфторана спустя сутки отмечено удлинение АПТВ на 14,7% что составило – ($28,1 \pm 2,5$ сек), на 3-е сутки на 9,38% – $26,8 \pm 1,9$ и к 2 неделям на 18,36% – ($29 \pm 1,05$ сек). При сравнении между собой удлинение АПТВ при применении пер-фторана значимо больше ($p \leq 0,05$), чем в контрольной группе.

В группе, где животные получали в комплексе и инфузии перфторана, активность фибринолитической системы крови достоверно ускоряла, чего не наблюдалось при использовании традиционного способа лечения при сравнении между собой при одинаковых сроках наблюдения. На фоне комплексной профилактики отмечали уменьшение фибриногена В до ++(18,8%) на 1 сутки после операции и +(81,8%) против контрольной группы, где ++(36,4%) и +(63,6%). Начиная с 3-х суток в основной группе отмечали отсутствие ++, а + обнаруживали – у 54,5% в основной группе против контрольной группы 63,6%. К 5–7 дню после операции обнаруживали фибриноген В только у 27,3% животных основной группы, против контрольной группы – 81,8%.

На фоне комплексной профилактики отмечали уменьшение показателя этанолового теста до ++(8,3%) на 1 сутки после операции против группы контроля – (25%). В группе животных, получавших в комплексе и перфторан, к 2 неделям у 91,7% показатели были нормальные, тогда как в контрольной группе животных этот показатель составил соответственно 50,1% (табл. 2).

Заключение

Проведенный анализ состояния системы гемостаза у оперированных животных продемонстрировал выраженные изменения как в сосудисто-тромбоцитарном, так и в плазменно-коагуляционном звеньях, выражающиеся повышением активности системы гемостаза и угнетением фибринолитической системы и активности противо-

свертывающей систем крови, что создает риск возникновения ранних тромбоэмболических осложнений. Применение перфторана в комплексной профилактике ранних нарушений в системе гемостаза после обширных операций на матке с придатками способствует снижению тромбогенного

потенциала крови, позволяет значительно раньше нормализовать показатели свертывающей и противосвертывающей систем крови и тем самым снижает риск возникновения ранних тромбоэмболических осложнений после обширных операций на матке с придатками.

Таблица 2

Динамика показателей коагулограммы у животных в обследованных группах ($M \pm m$; $n = 12$; $p \leq 0,05$)

Показатели	Норма	Основная группа				Контрольная группа			
		На 1 сутки	На 3-е сутки	На 5-7 сутки	На 14 сутки	На 1 сутки	На 3-е сутки	На 5-7 сутки	На 14 сутки
		$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$
Тромбоциты (в тыс.)	275±14,4	*'341,2±10,3'	*'359,4±12,7	*330,4±8,9	*'281,3±5,7'	*362±16,6'	*'402,3±14,5'	*410,4±19,2	*'304,7±13,4'
Фибрин н (г/л)	4,3±1,14	*6,11±0,5'	*5,55±0,41	*'4,8±0,46'	*'3,9±0,75'	*7,05±0,53	*6,4±0,5	*'6,4±0,7	*'5,8±0,35'
Фибрин-н В	--	++(18,8%) +(81,8%)	+(54,5%)	+(27,3%)	--	++(36,4%) +(63,6%)	++(36,4%) +(63,4%)	++(9,09%) +81,8%)	++(9,09%) +(36,4%)
ВСК, с	174,4±11,6	'157,1±5,9'	*'165,8±4,76'	*'175,8±5,04'	*'178,7±4,16	151,2±8,1	*156,5±5,6	*'161,4±4,8	*'166,8±5,2'
Этан. тест (%)	--	++(8,3) +(75)	+(66,6)	+(8,3)	+(8,3)	++(25)+(75)	++(16)+(83,4)	++(8,3)+(83,3)	++(8,3)+(41,6)
РФМК мг/100 мл	22,3±2,57	*22,17±1,9	*22,58±1,6	*22,58±1,88	*20,3±1,37	*24,4±1,7	*25,4±1,4	*25,9±1,65'	*23,3±1,37'
АПВ, с	29,2±3,49	*28,1±2,5	*26,8±1,93	26,2±3,22	*29±1,05	*24,2±2,8	*22,1±1,7	23,5±2,4	*24, ±1,17
ПТИ, %	98,75±7,85	*115,2±3,58'	*'104,6±3,8'	*'95,75±3,7'	*'91,3±3,8	*120,8±4,7	*117,2±4,36'	*'111,2±3,27'	*'101,5±5,05
АТ-111, %	85,1±6,8	75,8±2,61'	*80,5±4,4	*81±5,8	*83,8±4,13'	70,9±2,47	*71,6±4,35	*71,2±5,9	*73,8±4,56
ФА (в мин)	90,4±4,6	*95,3±2,98	*100,5±3,03	*105±2,4	*88,2±1,4	*98,2±3,3	*107,2 ± 3,8	*'115,5±2,7	*'94,3±2,6
ТВ, с	13,67±1,3	*11,9±1,37	*13,25±0,96	*'14±0,74'	'14,4±0,66	*10,4±1,2	*11,67±1,2	*'11,9±1,16'	'13,3±0,88'

Примечания:

' – $P \leq 0,05$ – разница достоверна в сравнении с исходными значениями;

$P \leq 0,05$ ' – разница достоверна при сравнении в динамике в пределах одной группы;

* – $P \leq 0,05$ – разница достоверна между основной и контрольной группой при одинаковых сроках наблюдения.

Список литературы

1. Иваницкий Г.Р. и др. Перфторуглеродные соединения в медицине и биологии. – Пущино, 2004. – С. 10–17.

2. Кирсанова М.И., Карапетян С.Г. Коррекция гемореологических нарушений у больных с миомой матки в послеоперационном периоде // Акушерство и гинекология. – 1990. – №2. – С. 27–29.

3. Курочка М.П. Прогнозирование послеоперационных тромбоэмболических осложнений у пациенток с гиперпластическими процессами органов репродукции: дис... канд. мед. наук. – Ростов-н/Д, 2002.

4. Перфторан в интенсивной терапии критических состояний / под ред. Л.В. Усенко, Е.Н. Клигуненко. – Днепропетровск, 1999. – 56 с.

5. Поташов Л.В. Профилактика и лечение ТЭО у больных общехирургического профиля // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2001. – №3. – С. 62–64.

6. Об утверждении отраслевого стандарта «протокол ведения больных. Профилактика тромбоэмболии легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №223 от 9 июня 2003 г.

7. Профилактика тромбоэмболических осложнений в гинекологии / О.В. Макаров, Л.А. Озолина и др. – М., 2004.

8. Серов В.Н., Макацария А.Д. Тромботические и геморрагические осложнения в акушерстве. – М.: Медицина, 1987. – 288 с.

9. Физиологически активные вещества на основе перфторуглеродов в экспериментальной и клинической медицине / под ред. Г.А. Сафронова. – СПб., 2001. – 129 с.

10. Шевлюкова Т.П. Гемокоагуляционные сдвиги у больных с миомой матки до и

после операции, их коррекция витаминами-антиоксидантами: дис. ... канд. мед. наук. – Тюмень.

Рецензенты:

Магомедов Магомед Гамидович, д.м.н., профессор кафедры общей хирургии ГОУ ВПО «Даггосмедакадемия Росздрава», Махачкала;

Омаров Наби Султан-Мурадович, д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФПК ГОУ ВПО «Даггосмедакадемия Росздрава», Махачкала.

USE OF PERFTORAN IN COMPLEX PROPHYLACTIC MEASURES OF EARLY HEMOREOLOGICAL DISORDERS AFTER UTERUS AND OVARIIUM ECTOMIA

Ragimova R.I.

*Daghestan state medical academy, Makhachkala,
e-mail: dgma@mail.ru*

We represents the results of profilactici thromboembolic complications after uterus and ovarium ectomia. It is proved that application of perftoran in complex therapy induces lowering of trombogenic potential of the blood and active system hemostasis to signicant reduction of risk occurrence of thromboembolic complication on early stades after operation on the uterus and ovaria.

Keywords: perftoran, profilactica, thromboembolic complication, operation on the uterus and ovaria