

## Медикаментозная коррекция системы гемостаза при хирургическом лечении геморрагической формы апоплексии яичника

*Сирота О.М., Момот А.П., Фадеева Н.И.*

## Medicamentous correction of haemostatic system at surgical treatment of hemorrhagic form of ovary apoplexy

*Sirota O.M., Momot A.P., Fadeyeva N.I.*

*Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул*

*Алтайский филиал ГУ «Гематологический научный центр РАМН», г. Барнаул*

© Сирота О.М., Момот А.П., Фадеева Н.И.

### Введение

Апоплексия яичника (АЯ) занимает второе место в структуре внутрибрюшных кровотечений у женщин детородного возраста, и количество пациенток с АЯ в urgentных гинекологических стационарах неуклонно растет (16%). В связи с этим с 1990-х гг. прошлого столетия интерес к этой проблеме возобновился [1, 3, 4, 6, 8, 11].

Пациентки с АЯ, как правило, находятся в молодом репродуктивном возрасте и более чем в половине случаев не реализовали своей репродуктивной функции [6, 8, 9, 11]. В 40% случаев АЯ требует оперативного вмешательства, и эндоскопический доступ при этом практически не имеет альтернативы [4–6, 8, 9, 11, 12]. По данным разных авторов, удельный вес резекций яичников в структуре операций при геморрагической форме АЯ достигает 59% [3, 6, 8, 11], хотя этот объем вмешательства в ряде случаев не может рассматриваться как оптимальная органосохраняющая операция. Объем хирургического вмешательства на яичнике коррелирует с риском формирования бесплодия у женщин вследствие снижения фолликулярного резерва в 36,8% случаев и развития аутоиммунного поражения яичника [3, 11]. Проведение коагуляции сосудов с целью гемостаза и санация брюшной полости

при остановившемся кровотечении являются минимальными хирургическими вмешательствами при геморрагической форме АЯ [4, 12]. Однако в ряде случаев продолжающееся кровотечение при коагуляции сосуда заставляет хирурга прибегать к расширению объема оперативного вмешательства [8, 12]. Повышенная кровоточивость тканей яичника при апоплексии и отсутствие формирования полноценных тромбов при коагуляции кровоточащих сосудов могут быть ассоциированы с нарушениями в системе гемостаза [7, 10]. Работы, посвященные оценке системы гемокоагуляции у пациенток с АЯ, единичны и представлены только в зарубежной литературе [14]. Внедрение новейших медико-организационных технологий является одним из основных направлений не только в гинекологии, но и в отечественной медицине в целом [4]. Несомненно, что сотрудничество врачей смежных специальностей повышает эффективность поиска таких технологий.

Целью работы явилась минимизация оперативного вмешательства при геморрагической форме АЯ за счет использования разработанного авторами статьи алгоритма оперативного лечения и предоперационного применения гемостатических препаратов (этамзилат, аминокaproновая кислота).

### Материал и методы

Работа выполнена на базе гинекологического отделения МУЗ «Городская больница № 1» г. Барнаула, специализированного по оказанию urgentной помощи.

На первом этапе исследования в период с 2004 по 2005 г. проведен анализ оказания помощи 176 пациенткам с геморрагической формой АЯ. На основе его результатов разработан оптимальный алгоритм оперативного лечения АЯ, который дисциплинирует действия врача при оказании urgentной помощи, повышает ее эффективность в интересах больной.

На втором этапе исследования в период с 2006 по 2007 г. была проведена оценка эффективности предложенного алгоритма хирургического лечения у 166 пациенток с геморрагической формой АЯ, у 40 из них в острый период определены показатели системы гемостаза. Контрольные исследования системы гемокоагуляции выполнены у 87 женщин репродуктивного возраста, не имевших АЯ в анамнезе. Обследование системы гемостаза проведено на базе Алтайского филиала ГУ «Гематологический научный центр РАМН». Анализировались показатели тромбоцитарного гемостаза, что включало подсчет количества тромбоцитов в крови фазово-контрастным методом и определение функции тромбоцитов на агрегометре «Биола» (Россия). В качестве агонистов агрегации использовались АДФ в концентрации  $1 \cdot 10^{-5}$  моль, адреналин в концентрации 10 мкг/мл и коллаген (20 мг/мл). Коагуляционное звено гемостаза оценивали на основе измерения активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) по Саен и соавт. (1968), протромбинового времени по Quick (1935) с тромбопластином, стандартизированным по международному индексу чувствительности по методу R.M. Biggs и R.G. Macfarlane (1962), и концентрации фибриногена в плазме по Claus (1957). Все измерения проводили на коагулометре «Минилаб-704» («Юнимед», Россия) с использованием реагентов фирмы «Технология-Стандарт» (Россия). Теми же реагентами исследовали уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) в плазме крови на основе ортофенантролинового теста (ОФТ, РФМК-тест) по В.А. Елыкомову и

А.П. Момоту (1989). Выявление маркеров тромбинемии включало в себя также исследование уровня D-димера в плазме крови при помощи тест-системы «D-dimer» на приборе «Nycocard Reader II» («Axis-Shield Po AS», Норвегия). Последние определения выполнялись в циркулирующей венозной крови, а также в геморрагической жидкости, излившейся при разрыве яичника [2, 7, 10].

На третьем этапе исследования с учетом выявленных изменений в показателях гемостаза у пациенток с геморрагической формой АЯ алгоритм хирургического лечения АЯ у 40 пациенток был дополнен предоперационным внутривенным введением гемостатических препаратов (этамзилат и аминокaproновая кислота) и проведена оценка его эффективности для минимизации оперативных вмешательств при кровотечениях из яичника. Видеолaparоскопические операции производились на оборудовании ЗАО «Аксиома-Сервис» (г. Санкт-Петербург) (видеокамера эндоскопическая ЭВК-01-«АКСИ») с применением монополярной коагуляции под эндотрахеальным наркозом. Эндоскопический доступ оперативного вмешательства в стационаре используется в круглосуточном режиме с 1997 г.

## Результаты

Проведенный на первом этапе исследования анализ структуры оперативных вмешательств у 176 пациенток с геморрагической формой АЯ в 2004–2005 гг. представлен на рис. 1.



Рис. 1. Структура объемов оперативных вмешательств у пациенток с геморрагической формой апоплексии яичника в зависимости от использования алгоритма оперативного лечения и применения гемостатических препаратов

Эндоскопическим доступом оперировано 154 (87,5%) пациентки, остальные (12,5%) в зависимости от противопоказаний к эндоскопии, а также опыта хирурга оперированы лапаротомным доступом. Выявлено, что удельный вес оптимальной операции при геморрагической форме АЯ – коагуляции сосудов яичника или их ушивания – составил всего 12%. Полученная информация заставила искать резервы для оптимизации оказания хирургической помощи пациенткам с АЯ с учетом высокой репродуктивной значимости этого органа.

Резекция яичника производилась не только при разрыве или кровоизлиянии кисты желтого тела, превышающей 5 см в диаметре (28%), но и при неэффективности проведения коагуляции сосудов при меньших размерах кист желтого тела, а также при отсутствии кистозной трансформации яичника (72%). Несомненно, резервом минимизации оперативного вмешательства на яичнике у пациенток с АЯ является повышение ответственности хирурга при выборе объема операции, совершенствование оперативной техники, а также

Во время операции неоднократно наблюдался феномен самоэнуклеации желтого тела, обусловленный его отслойкой при продолжающемся кровотечении. Энуклеация желтого тела без иссечения окружающих тканей была использована при неэффективности коагуляции сосудов яичника с кистозной трансформацией до 5 см в диаметре или без нее: тупым путем производилось расширение зоны разрыва и извлечение желтого тела с последующей коагуляцией сосудов его ложа. Этот объем оперативного вмешательства является более щадящим по сравнению с резекцией яичника в пределах здоровых тканей.

Для оптимизации оперативного лечения пациенток с геморрагической формой АЯ учитывали: а) степень компенсации кровопотери; б) противопоказания для лапароскопического доступа [5, 12]; в) стадию гемостаза в яичнике (остановившееся или продолжающееся кровотечение); г) наличие, размер кистозной трансформации желтого тела, а также выраженность деструктивных изменений в ткани яичника [11, 12]. Алгоритм оперативного лечения представлен на рис. 2.

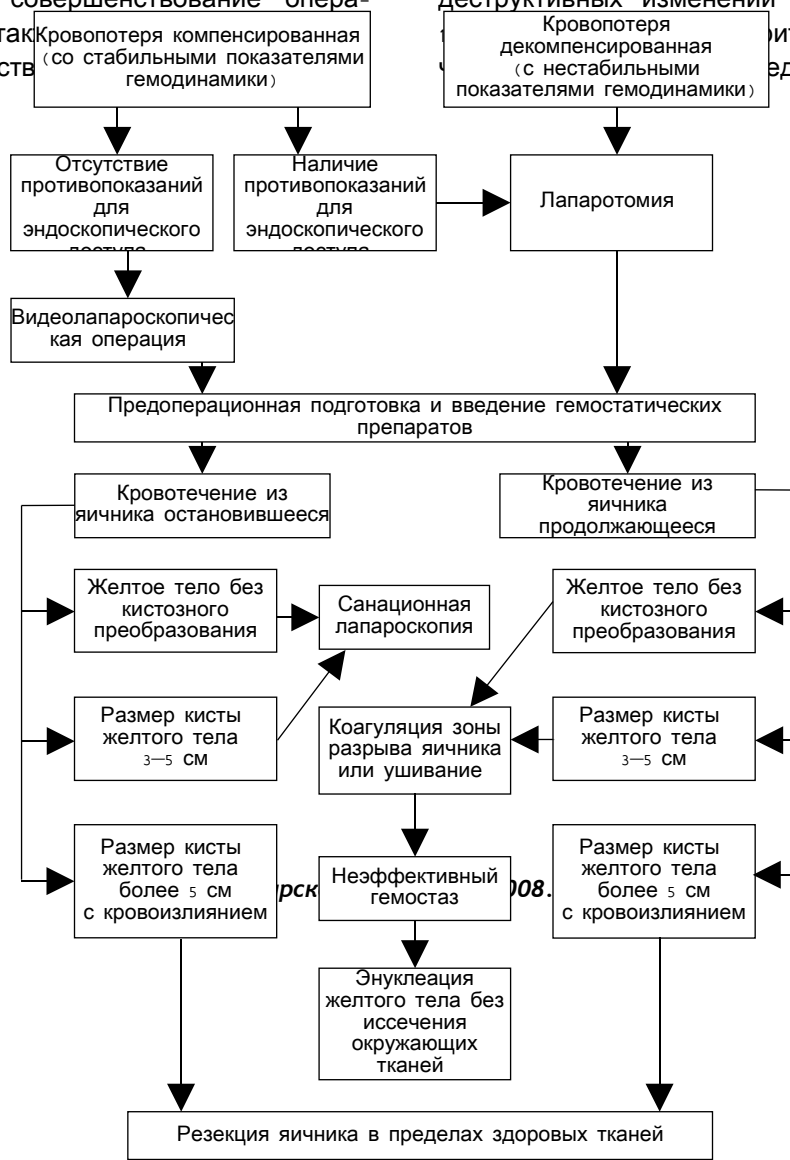


Рис. 2. Алгоритм оперативного лечения пациенток с геморрагической формой апоплексии яичника

На втором этапе исследования в течение 2006 и 2007 гг. проведена апробация и оценка эффективности предложенного алгоритма. Оперировано 166 пациенток по поводу АЯ, осложнившейся внутрибрюшным кровотечением. Из них у 162 (97,6%) пациенток была клиника гемоперитонеума со стабильными показателями гемодинамики. Из 162 пациенток 18 имели относительные противопоказания для видеолaparоскопической операции (ожирение II—III степени, спаечный процесс органов брюшной полости). Им и еще 4 пациенткам, поступившим в состоянии геморрагического шока 2—3-й степени (с нестабильной гемодинамикой), была произведена лапаротомия (13,3%). У 144 (86,8%) женщин выбран эндоскопический доступ оперативного лечения.

У 20 (12%) пациенток кровотечение из яичника спонтанно прекратилось, и дальнейшая тактика зависела от степени кистозного преобразования желтого тела яичника. При кистозной трансформации желтого тела размером не более 3—5 см у 15 (9%) пациенток вмешательство ограничивалось санацией брюшной полости. При кистозной трансформации желтого тела с кровоизлиянием более 5—6 см у 5 (3%) женщин произведена резекция яичника в пределах здоровых тканей. У 146 (88%) больных кровотечение из яичника продолжалось. У 41 (24,7%) пациентки кистозного преобразования желтого тела яичника не отмечалось, и оперативное вмешательство ограничивалось коагуляцией монополярными щипцами по периметру дефекта на 0,5—0,7 см от его края. При такой тактике не проис-

ходило налипания коагулированных тканей к поверхности электрода и их отрыва и, как следствие, рецидива кровотечения [8, 12]. Во время лапаротомии производилось ушивание яичника. У 77 (46,4%) пациенток желтое тело яичника было с кистозной трансформацией от 3 до 5 см в диаметре. После отмывания сгустков крови с помощью аквапура и проведения кистоскопии для исключения онкопатологии произведена коагуляция зоны разрыва монополярными щипцами [12]. Эффективной коагуляция сосудов яичника была у 41 (24,7%) больной. Из 77 женщин у 36 (46,6%) коагуляция сосудов была неэффективной, что явилось показанием для энуклеации желтого тела без иссечения окружающих тканей с последующей коагуляцией его ложа — 21,7%. У 28 (16,9%) пациенток кисты желтого тела яичника достигали более 5 см в диаметре, отмечались деструктивные изменения в ткани яичника, что явилось показанием для резекции яичника в пределах здоровых тканей. Время операции в среднем составило  $(38,7 \pm 0,8)$  мин. Послеоперационный период у этих пациенток протекал без осложнений и составил в среднем  $(5,2 \pm 0,9)$  дня.

Высокая частота неэффективности коагуляции сосудов с целью гемостаза в условиях обильной васкуляризации яичника (46,6%) послужила поводом для проведения у больных исследования системы гемостаза. В табл. 1 приведены показатели тромбоцитарного гемостаза у пациенток в остром периоде геморрагической формы АЯ.

У пациенток с геморрагической формой АЯ было отмечено достоверное, в среднем на 25%, снижение количества тромбоцитов в крови, а также нарушение их агрегационной функции (при индукции агрегации АДФ и адреналином) по сравнению с контрольной группой.

При анализе результатов глобальных тестов коагулограммы (АПТВ и протромбинового теста) отклонений от нормальных значений не отмечено (табл. 2), однако выявлено достоверное увеличение концентрации фибриногена в группе больных с АЯ, что может быть связано

с местной воспалительной реакцией во время разрыва ткани яичника.

Уровни маркеров тромбинемии (РФМК, D-димер) в плазме венозной крови больных с АЯ были сопоставимы с таковыми в контрольной группе (табл. 2). Вместе с тем у этих же больных D-димер в геморрагической жидкости, излившейся из поврежденного яичника, полученной при пункции брюшной полости через задний свод влагалища, присутствовал в высокой концентрации.

Таблица 1

Показатели тромбоцитарного гемостаза у пациенток с геморрагической формой АЯ и у здоровых женщин,  $X \pm m$

Показатель	Пациентки с геморрагической формой АЯ (40 человек)	Контрольная группа (87 человек)	Достоверность различий, $p$
Количество тромбоцитов в крови, $\cdot 10^9/л$	174,16 $\pm$ 6,10	232,10 $\pm$ 3,70	0,001
Агрегация тромбоцитов с АДФ, %	55,50 $\pm$ 4,24	67,40 $\pm$ 1,60	0,01
Агрегация тромбоцитов с адреналином, %	49,00 $\pm$ 6,78	71,00 $\pm$ 3,70	0,01
Агрегация тромбоцитов с коллагеном, %	56,00 $\pm$ 6,40	66,50 $\pm$ 1,70	0,20

Таблица 2

Показатели коагуляционного гемостаза, фибринолитической активности и тромбинемии у пациенток с геморрагической формой АЯ и здоровых женщин,  $X \pm m$

Показатель	Пациентки с геморрагической формой АЯ	Контрольная группа	Достоверность различий, $p$
АПТВ, с	36,40 $\pm$ 1,19	38,70 $\pm$ 0,40	—
Протромбиновое время, с	15,50 $\pm$ 0,27	14,30 $\pm$ 0,10	—
Фибриноген, г/л	3,34 $\pm$ 0,16	2,90 $\pm$ 0,10	0,02
РФМК в плазме крови, мг%	3,65 $\pm$ 1,34	3,00 $\pm$ 0,10	—
D-димер в плазме венозной крови, нг/мл	238,10 $\pm$ 25,04	186,20 $\pm$ 28,34	—
D-димер в пунктате из брюшной полости, нг/мл	6442,50 $\pm$ 601,37	—	—

Содержание D-димера в пунктате составило в среднем (6 442,50  $\pm$  601,37) нг/мл (в диапазоне от 2 800 до 20 000 нг/мл), что в 27 раз превышало его концентрацию в плазме крови обследованных больных ((238,10  $\pm$   $\pm$  25,04) нг/мл). Поскольку D-димер является классическим маркером лизиса сшитого фактором XIII фибрина [7], вероятно геморрагической форме апоплексии яичников сопутствует процесс интенсивного фибринообразования в местном кровотоке с последующим лизисом образовавшихся фибриновых сгустков.

В целом наличие дезагрегационной тромбоцитопатии и местного (в зоне кровотока яичника) гиперфибринолиза у пациенток с геморрагической формой АЯ позволили обосновать комплексное применение этамзилата и  $\epsilon$ -аминокапроновой кислоты для стимуляции сосудотромбоцитарного гемостаза и снижения фибринолитической активности крови в местном кровотоке как дополнение к хирургическому гемостазу [7]. Этамзилат оказывает гемостатическое, ангиопротективное воздействие, действует на тромбоцитарное звено гемостаза, повышает резистентность капилляров, уменьшает их прони-

цаемость и хрупкость, увеличивает скорость образования первичного тромба и усиливает его ретракцию. Показанием для применения этамзилата являются паренхиматозные и капиллярные кровотечения на фоне тромбоцитопении и тромбоцитопатии, профилактика интра- и послеоперационных кровотечений при операциях на сосудах и сильно васкуляризированной ткани. Аминокапроновая кислота угнетает фибринолиз, оказывает системный гемостатический эффект при кровотечениях, обусловленных повышенной фибринолитической активностью плазмы [10].

На третьем этапе исследования у 40 пациенток, поступивших с начала 2008 г. с клиническими проявлениями геморрагической формы АЯ, в предоперационном периоде использовали внутривенное струйное введение этамзилата 12,5% в дозе 2,0 и внутривенное капельное введение аминокапроновой кислоты 5% в дозе 100 мл с учетом противопоказаний. Всем пациенткам (100%) проведено оперативное лечение эндоскопическим доступом. При ревизии органов малого таза установлено, что у 8 (20%) пациенток кровотечение из яичника прекратилось, а у 32 (80%) кровотечение продолжалось. У 38 пациенток из 40 кистозная трансформация желтого тела яичника не превышала 5 см, и у 2 пациенток она была более 5 см.

Пациенткам, получившим перед операцией гемостатическую терапию, были выполнены следующие вмешательства: санационная лапароскопия у 8 (20%) пациенток, коагуляция сосудов яичника у 29 (72,5%), энуклеация желтого тела с последующей коагуляцией ложа у 1 (2,5%), 2 (5%) женщинам с кистозной трансформацией желтого тела более 5–6 см и кровоизлиянием произведена резекция яичника. Коагуляция сосудов яичника с целью гемостаза оказалась неэффективной лишь у 1 (2,5%) пациентки и потребовала расширения объема оперативного вмешательства до энуклеации желтого тела с последующей коагуляцией его ложа. При этом коагуляция ткани яичника была максимально щадящей. Структура объемов оперативного вмешательства на яичниках за первое полугодие 2008 г. представлена на рис. 1. Время

оперативного вмешательства у этих пациенток в среднем составило ( $23,5 \pm 0,9$ ) мин, что достоверно меньше ( $p \leq 0,001$ ), чем у пациенток без применения гемостатических препаратов ( $38,7 \pm 0,8$  мин) в среднем на 15 мин. В послеоперационном периоде осложнений у пациенток выявлено не было. В раннем послеоперационном периоде проводились мероприятия, направленные на профилактику гнойно-септических осложнений, послеоперационного спаечного процесса, снижение отека ткани яичника, восстановление микроциркуляции в яичнике. Средний койко-день у пациенток составил  $4,9 \pm 0,1$ , что не имеет достоверного отличия от группы пациенток без применения гемостатических препаратов ( $5,2 \pm 0,9$  дня).

Итак, анализ структуры оперативных вмешательств у 176 пациенток с геморрагической формой АЯ за период с 2004 по 2005 г., показавший предельно низкий уровень минимальных объемов, послужил поводом для создания алгоритма оперативного лечения. Бережное отношение к яичнику как репродуктивно значимому органу является важной задачей хирурга при проведении оперативного лечения пациенток с геморрагической формой АЯ. За счет внедрения в практику алгоритма оперативного лечения, а также такого объема, как энуклеация желтого тела, удалось снизить количество резекций яичника до 19,9%.

Однако и эти результаты не были удовлетворительными, поскольку в 46,6% случаев коагуляция сосудов была неэффективной в условиях обильно васкуляризированной ткани яичника и потребовала расширения объема оперативного вмешательства. Коагуляция сосудов ложа желтого тела по этим же причинам зачастую носила агрессивный характер. Применение гемостатических препаратов в предоперационном периоде у 40 пациенток с целью коррекции выявленных нарушений в тромбоцитарном звене гемостаза, а также местного фибринолиза у пациенток с АЯ позволило минимизировать объемы оперативного вмешательства на яичнике, сделать коагуляцию сосудов ложа желтого тела более щадящей, сократить время проведения операции в среднем на 15 мин.

## Выводы

В ходе проведенного исследования сделаны следующие выводы:

1. Разработанный алгоритм оперативного лечения позволил дисциплинировать действия врача при проведении оперативного лечения пациенток с АЯ с учетом важности этого органа для репродуктивной системы женщины.

2. Обследование системы гемокоагуляции у пациенток с АЯ выявило наличие дезагрегационной тромбоцитопатии и местного гиперфибринолиза, что позволило обосновать комплексное применение этамзилата и  $\epsilon$ -аминокапроновой кислоты для повышения эффективности хирургического гемостаза.

3. Оптимизация оказания хирургической помощи пациенткам с АЯ за счет применения алгоритма, а также гемостатических препаратов (этамзилат,  $\epsilon$ -аминокапроновая кислота) в предоперационном периоде позволила с высокой степенью достоверности снизить удельный вес резекций яичников с 80 до 5%, увеличить коагуляцию сосудов яичника с 12 до 72,5%, санационную лапароскопию с 8 до 20%, а также сократить время оперативного вмешательства в среднем на 15 мин.

## Литература

1. Айламазян Э.К. Неотложная помощь в экстремальных состояниях в гинекологии. Н. Новгород: Изд-во НГМА, 1996. 170 с.
2. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контро-

лируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед-АО, 2001. 296 с.

3. Корсак В.С. Влияние резекции яичников на их функциональный резерв // Проблемы репродукции. 1996. № 4. С. 23–26.
4. Кулаков В.И., Гаспаров А.С., Косаченко А.Г. Современная концепция оказания помощи больным с острыми гинекологическими заболеваниями // Акушерство и гинекология. 2006. № 2. С. 45–48.
5. Лапароскопия в гинекологии / Под ред. Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медицина, 2000. С. 166–183.
6. Литвинцева Н.Г. Апоплексия яичника в клинике неотложной гинекологии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004. С. 1–5.
7. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. СПб.: ФормТ, 2006. С. 15–32.
8. Панкова О.Ю. Апоплексия яичника: современные принципы диагностики и лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1999. С. 1–2; 17–20; 22; 24–30.
9. Радзинский В.Е., Духин А.О., Костин И.Н. Репродуктивное здоровье женщин после хирургического лечения гинекологических заболеваний // Акушерство и гинекология. 2006. № 4. С. 51–54.
10. Суханова Г.А. Клиника, диагностика и коррекция геморрагических и тромботических синдромов при мезенхимальных дисплазиях: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Барнаул, 2004. С. 7–8; 13; 20.
11. Тер-Овакимян А.Э. Современная концепция оказания помощи больным при апоплексии яичника и разрывах доброкачественных кист яичников: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007. С. 3; 6–7; 38–40.
12. Штыров С.В. Лапароскопия при неотложных состояниях в гинекологии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2005. С. 19–21.
13. Энциклопедия лекарств. Ежегодный сборник. 2006. С. 981–982.
14. Gretel E., Sacoub P., Gompel A. et al. Service de medecine interne, hospital de la Pitie-Salpetriere, Paris, France. Hemoperitoneum of ovarian origin complicating antivitamin K treatment // Rev. Med. Interne. 2000 May. V. 21 (5). P. 428–434.