

В. Г. Дубініна, Д. Г. Гавриченко, О. В. Туренко, С. О. Тарасенко
**ТЕРАПІЯ ГОСТРОГО ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЗУ ВЕН
НИЖНІХ КІНЦІВОК В ОНКОГІНЕКОЛОГІЇ**

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.145-006.6-089.5-06:616-151.5-084

В. Г. Дубинина, Д. Г. Гавриченко, А. В. Туренко, С. А. Тарасенко

**ТЕРАПИЯ ОСТРОГО ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЗА ВЕН НИЖНИХ
КОНЧНОСТЕЙ В ОНКОГИНЕКОЛОГИИ**

Актуальность. Риск тромбоза у пациентов с онкологическими заболеваниями примерно в 4 раза выше, чем в популяции, и возрастает в 6–7 раз при проведении консервативного (химио-, гормоно- и лучевой терапии) и оперативного лечения.

Цель работы — оценка эффективности лечения острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей высокими дозами низкомолекулярного гепарина бемипарина.

Материалы и методы. Проведено исследование у 30 гинекологических больных раком эндометрия, у которых при подготовке к плановому оперативному лечению диагностирован острый венозный тромбоз глубоких вен нижних конечностей. Диагноз был подтвержден клинически и с помощью инструментальных методов. В 100 % случаев (30 женщин) всем больным было проведено лечение, которое включало строгий постельный режим и назначение высоких доз бемипарина — 10 000 МЕ подкожно один раз в сутки в течение семи дней. Состояние системы гемостаза исследовали с помощью коагулограммы и низкочастотной пьезоэлектрической гемовискозиметрии.

Результаты. На фоне проводимого лечения отмечалась положительная клиническая и лабораторная динамика. Показатели низкочастотной пьезоэлектрической гемовискозиметрии на фоне лечения имеют тенденцию к умеренной гипокоагуляции. При инструментальном исследовании вен нижних конечностей у 66,66 % женщин было обнаружено восстановление кровотока в пораженной вене и почти полный лизис сгустка. У 33,34 % женщин проходимость тромбированной вены улучшилась на 70,00 %.

Выводы. Терапия больных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей высокими дозами бемипарина (10 000 МЕ в течение семи суток) имеет положительный эффект, который подтверждается как лабораторно, так и клинически. Почти у 70 % женщин исследуемой группы лечение привело к лизису сгустка и восстановлению кровотока в пораженной конечности.

Ключевые слова: рак эндометрия, система гемостаза, бемипарин, тромбозопасность.

UDC 618.145-006.6-089.5-06:616-151.5-084

V. G. Dubinina, D. G. Gavrychenko, O. V. Turenko, S. O. Tarasenko

**TREATMENT OF ACUTE VENOUS THROMBOSIS OF LEGS IN ONCO-
GYNECOLOGY**

Background. The risk of thrombosis in patients with cancer is about 4 times higher than in the population, and this risk increases 6–7 times during a conservative (chemotherapy, hormone- and radiotherapy) and surgical treatment.

Aim. Evaluating the effectiveness of the treatment of acute deep venous thrombosis of lower extremities with high doses of low molecular weight heparin Bemiparin.

Materials and methods. There was carried out investigation of 30 gynecological patients with endometrial cancer who were prepared for the planned surgical treatment diagnosed with acute venous thrombosis of deep veins of the lower extremities. The diagnosis was confirmed clinically and by means of instrumental methods. In 100% of cases (30 women), all patients were treated with strict bed rest and high doses of bemiparin — 10,000 IU subcutaneously once a day for seven days. The hemostatic system was investigated by coagulation and low-frequency piezoelectric hemoviscosimetry (LFPH).

Results. The therapy had positive effect which confirmed clinical and laboratory tests. Indicators LFPH during treatment tend to moderate hypocoagulation. The instrumental study of veins of the lower extremities in 66.66 % of women were found to restore blood flow in the affected vein and almost complete lysis of the clot. In 33.34% of women vein patency with thrombosis improved by 70%.

Conclusions. Treatment of patients with deep vein thrombosis of the legs with high doses of bemiparin (10,000 IU for 7 days) has a positive effect which is confirmed by laboratory and clinical tests. In almost 70% of women under study it resulted in clot lysis and blood flow restoration in the affected leg.

Key words: endometrial cancer, hemostasis system, bemiparin, the risk of thrombosis.

Венозні тромбоемболічні ускладнення (ВТЕУ) — термін, що узагальнює тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА) та тромбоз підшкірних і глибоких вен нижніх кінцівок.

За сучасними уявленнями, венозний тромбоемболізм об'єднує венозний тромбоз — тромбоутворення у венозному руслі кровообігу і венозну емболію — перенесення частини тромбу у вени, дистальніше кровотоку.

Останніми роками відзначається неухильне підвищення частоти ВТЕУ, що пов'язано із загальним зростанням населення похилого віку, збільшенням кількості онкологічних захворювань, усе більш частим виникненням порушень системи гемостазу різного генезу, неконтрольованим прийомом гормональних засобів і зростанням травматизму [1; 2].

Венозні тромбоемболічні ускладнення завдають значного соціального й економічного збитку, характеризуються високими показниками поширеності та летальності в усьому світі. Щороку у світі діагностується більше 900 тис. епізодів тромбозу глибоких вен (ТГВ) нижніх кінцівок і ТЕЛА, які стають причиною близько 300 тис. смертей.

Р. D. Stein (2004) повідомив, що серед госпіталізованих пацієнтів поширеність ТЕЛА у США становить 0,4 %, а за деякими даними, досягає 12–15 % за результатами автопсії пацієнтів, що померли у лікарні, в онкологічних пацієнтів на кожній другій автопсії виявляються ознаки тромботичних ускладнень (Kakkar et al., 1999).

У дослідженні White et al. (2003), яке охопило понад 1,6 млн хірургічних процедур, було встановлено, що найважливішими факторами розвитку ВТЕУ в перші 3 міс. після операції є вік (відносний ризик (ВР) — 1,1 на кожні 5 років), венозна тромбоемболія (ВТЕ) в анамнезі (ВР=6,2) і наявність злоякісного новоутворення (ВР=1,7). Зв'язок ВТЕУ з раком підтверджений документально. Ризик тромбозу серед пацієнтів з онкологічними захворюваннями приблизно у 4 рази вищий, ніж у популяції, і цей показник зростає у 6–7 разів при проведенні як консервативного (хіміо-, гормоно- і променевої терапії), так і оперативного лікування.

Оперативні втручання на органах малого таза у пацієток з гінекологічними й онкогінекологічними захворюваннями поєднані з підвищеним ризиком виникнення тромбоемболічних ускладнень [3].

Основні напрями лікування ВТЕ:

1. Зупинити розповсюдження тромбозу.
 2. Запобігти ТЕЛА, яка загрожує життю хворої у гострій фазі та є причиною хронічної гіпертензії малого кола кровообігу у віддаленому періоді.
 3. Не допустити прогресування набряку і тим самим запобігти розвитку венозної гангрени і втрати кінцівки.
 4. Відновити прохідність вен, щоб у подальшому уникнути розвитку посттромбофлеботичної хвороби.
 5. Запобігти рецидиву тромбозу, який суттєво погіршує прогноз захворювання.
- Неадекватна антикоагулянтна терапія може виявитися причиною розвитку посттромбофлеботичного синдрому, рецидивного тромбоемболізму та тромбоемболічної легеневої гіпертензії. Без антикоагулянтної терапії в 11–26 % випадків ВТЕ може ускладнитися ТЕЛА зі смертельним результатом [4]. Тому після встановлення діагнозу ВТЕ метою лікування є усунення симптомів хвороби, запобігання збільшенню розмірів тромбу, емболізації та тромбозу [5].

Матеріали та методи дослідження

У роботі було здійснено комплексне динамічне дослідження стану системи гемостазу у 30 гінекологічних хворих, які проходили обстеження та підготовку до оперативного лікування з приводу раку ендометрія. Усі хворі були госпіталізовані до відділення КУ «Одеська обласна клінічна лікарня» за період 2012–2013 рр. для проведення планового хірургічного втручання. У всіх 30 жінок зареєстровано гострий ТГВ нижніх кінцівок.

Серед пацієнок, у яких було діагностовано рак ендометрія ($n=30$), переважали жінки похилого віку. Середній вік пацієнок цієї групи становив $(57,44 \pm 13,14)$ року. Жінок репродуктивного віку (35–49 років) було лише 9 (28,57 %), старшого віку (50–76 років) — 21 (71,43 %).

Усі пацієнтки проходили обов'язкове обстеження для підготовки до оперативного втручання: загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, коагулограма, рентгенографія органів грудної клітки, електрокардіографія. Діагноз — гострий ТГВ нижніх кінцівок — був підтверджений клінічно (біль і тяжкість у кінцівці, зменшення температури кінцівки порівняно зі здоровою, позитивні симптоми Пратта і Хоманса) та інструментально (наявність тромбозу при дуплексному дослідженні вен хворої кінцівки).

Стан системи гемостазу вивчали за допомогою коагулограми та низькочастотної п'єзоелектричної гемовіскозиметрії (НПГВ).

Схема лікування ТГВ нижньої кінцівки включала в себе суворий постільний режим упродовж 7 днів і призначення підшкірного введення низькомолекулярного гепарину беміпарину дозою 10 000 МО один раз на добу.

Результати дослідження та їх обговорення

При дослідженні початкового стану системи гемостазу у всіх хворих були отримані показники коагулограми, які свідчать про гіперкоагуляцію (табл. 1).

Під час проведення дослідження стану системи гемостазу за допомогою НПГВ до початку лікування можна зробити висновок, що стан системи гемостазу у даній групі хворих мав тенденцію до гіперкоагуляції (табл. 2).

За даними НПГВ (див. табл. 2), виявлено відхилення від норми показників А0, R (t1) та ІКК, які характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів. Так, зареєстровано амплітуду показника ІКК ($156,57 \pm 8,36$) відн. од., порівняно з показником норми ($84,30 \pm 10,91$) відн. од., початковий показник агрегатного стану крові у час t0 (А0) ($300,15 \pm 15,17$) відн. од. порівняно з нормою ($222,25 \pm 15,33$) відн. од., час контактної фази коагуляції R (t1) ($1,03 \pm 0,50$) хв порівняно з нормою ($2,36 \pm 0,34$) хв — усе це вказує на достовірне посилення спонтанної агрегації тромбоцитів. Було також відзначено збільшення амплітудних й укорочення

часових констант гемокоагуляції. При порівнянні результатів із нормою отримані такі дані: посилення показника КТА на 100,85 %, зменшення ЧЗК (t3) на 49,4 %, прискорення ІКД на 87,04 %, збільшення МА на 39,85 % ($p < 0,05$).

Про наявність гіперкоагуляції свідчить характер гемовіскозиграми за рахунок підвищення активності як судинно-тромбоцитарної, так і прокоагулянтної ланок гемостазу. Показник, що характеризує фібринолітичну активність, — індекс ретракції та лізису згустка (ІРЛЗ) — майже не перевищує показник норми.

Усі ці зміни свідчать, що стан системи гемостазу у даній групі хворих характеризується як гіперкоагуляція на тлі нормальної фібринолітичної активності. Графічно це відображається так, як показано на рис. 1.

Схема лікування, яка вже зазначалася, полягала у суворому постільному режимі та підшкірному введенні 10 000 МО беміпарину один раз на добу впродовж семи діб.

Таблиця 1

Показники коагулограми до початку лікування у хворих із гострим тромбозом глибоких вен нижніх кінцівок, $M \pm m$

Показник	Значення
ЧЗ, хв	$4,75 \pm 1,59$
ПЧ, с	$15,37 \pm 4,44$
МНВ, відн. од.	$0,81 \pm 0,09$
ПІ, %	$110,32 \pm 4,27$
АЧТЧ, с	$18,29 \pm 5,10$
Фг, г/л	$3,23 \pm 0,82$

Примітка.

Показники низькочастотної п'єзоелектричної гемовіскозиметрії у хворих із тромбозом глибоких вен нижніх кінцівок до початку лікування, $M \pm m$

Таблиця 2

Показник	Норма	До початку лікування
А0, відн. од.	$222,25 \pm 15,33$	$300,15 \pm 15,17^*$
R (t1), хв	$2,36 \pm 0,34$	$1,03 \pm 0,50^*$
ІКК, відн. од.	$84,30 \pm 10,91$	$156,57 \pm 8,36^*$
КТА, відн. од.	$15,22 \pm 3,46$	$30,57 \pm 4,40^*$
ЧЗК (t3), хв	$8,42 \pm 1,68$	$4,26 \pm 1,21^*$
ІКД, відн. од.	$21,15 \pm 3,70$	$39,56 \pm 2,46^*$
ІПЗ, відн. од.	$14,45 \pm 1,40$	$28,35 \pm 1,44^*$
МА, відн. од.	$525,45 \pm 70,50$	$734,87 \pm 61,37^*$
T, хв	$48,50 \pm 4,25$	$22,34 \pm 2,90^*$
ІРЛЗ, %	$16,45 \pm 1,40$	$18,35 \pm 1,19^*$

Примітка. * — $p < 0,05$.

Амплітуда, відн. од.

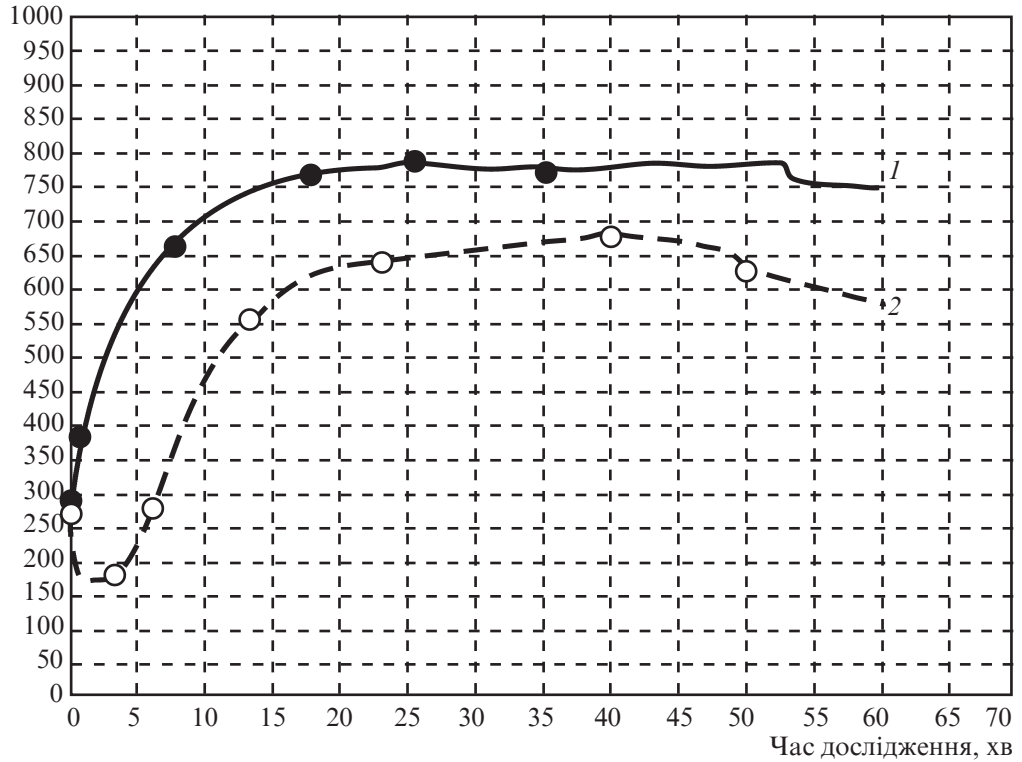


Рис. 1. Гемовіскозіограма у хворих із гострим тромбозом глибоких вен нижніх кінцівок до початку лікування (1) та на сьому добу лікування (2)

Динаміку якості лікування оцінювали клінічно (стан ураженої кінцівки, інтенсивність больового синдрому, проби Пратта і Хоманса), інструментально (дуплексне дослідження вен ураженої кінцівки з метою визначення відновлення кровотоку) та дослідження стану системи гемостазу (коагулограма і НПГВ).

При дослідженні стану системи гемостазу відмічалася динаміка показників на коагулограмі та гемовіскозіограмі.

На тлі антикоагулянтної терапії показники коагулограми мали тенденцію до помірної гіпокоагуляції (табл. 3).

За результатами дослідження стану системи гемостазу за допомогою НПГВ на сьому добу лікування можна зробити висновок, що показник системи гемостазу у даній групі хворих свідчили про тенденцію до помірної гіпокоагуляції (табл. 4).

За даними НПГВ (див. табл. 4), виявлено позитивну динаміку порівняно з

Таблиця 3
Показники коагулограми у хворих із гострим тромбозом глибоких вен нижніх кінцівок на сьому добу лікування, $M \pm m$

Показник	Значення
ЧЗ, хв	$15,24 \pm 1,31$
ПЧ, с	$17,21 \pm 5,12$
МНВ, відн. од.	$2,45 \pm 0,13$
ПІ, %	$73,41 \pm 5,67$
АЧТЧ, с	$50,45 \pm 4,23$
Фг, г/л	$4,45 \pm 0,65$

**Показники низькочастотної п'єзоелектричної гемовіскозиметрії
у хворих із гострим тромбозом глибоких вен нижніх кінцівок
до початку та на сьому добу лікування**

Показник	Норма	До початку лікування	На сьому добу лікування
A0, відн. од.	222,25±15,33	300,15±15,17*	189,20±13,19*
R (t1), хв	2,36±0,34	1,03±0,50*	3,49±0,29*
ІКК, відн. од.	84,30±10,91	156,57±8,36*	82,40±6,45*
КТА, відн. од.	15,22±3,46	30,57±4,40*	12,33±3,35*
ЧЗК (t3), хв	8,42±1,68	4,26±1,21*	9,45±1,73*
ІКД, відн. од.	21,15±3,70	39,56±2,46*	20,45±1,67*
ІПЗ, відн. од.	14,45±1,40	28,35±1,44*	14,01±2,36*
МА, відн. од.	525,45±70,50	734,87±61,37*	500,65±46,12*
T, хв	48,50±4,25	22,34±2,90*	53,51±4,15*
ІРЛЗ, %	16,45±1,40	18,35±1,19*	17,55±1,45*

Примітка. * — $p < 0,05$.

показниками до початку лікування A0, R (t1), які характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів: початковий показник агрегатного стану крові у час t0 (A0) — (189,20±13,19) відн. од. порівняно з показником до початку лікування (300,15±15,17) відн. од. зменшився на 36,96 %, час контактної фази коагуляції R (t1) — (3,49±0,29) хв порівняно з показником до початку лікування (1,03±0,50) хв, збільшився на 238,83 %. Усе це вказує на достовірне зменшення спонтанної агрегації тромбоцитів. Так, зареєстрована амплітуда показника ІКК (82,40±6,45) відн. од. не відрізняється від норми (84,30±10,91) відн. од. і на 47,37 % менше від показника до початку лікування. Було також відзначено зменшення амплітудних і подовження часових констант гемокоагуляції. При зіставленні результатів із показниками до початку лікування були отримані такі дані: зменшення показника КТА на 59,66 % порівняно з показником до початку лікування, збільшення ЧЗК (t3) на 121,83 % порівняно з вихідними даними, зменшення ІКД на 48,3 % і МА на 31,87 % порівняно з показниками до початку лікування.

Про наявність помірної гіпокоагуляції свідчить характер гемовіскозиграми за рахунок зменшення активності як судинно-тромбоцитарної, так і прокоагулянтної ланок гемостазу. Показник, що характеризує фібринолітичну активність (ІРЛЗ), не перевищує норму та не має суттєвої динаміки на фоні лікування.

На тлі проведеного лікування у всіх хворих відмічалася позитивна динаміка. Клінічно це підтверджувалось у 24 (80,00 %) жінок відсутністю больового синдрому на сьому добу лікування та у 6 (20,00 %) жінок зменшенням його інтенсивності. У 22 (73,33 %) жінок уражена кінцівка за температурою не відрізнялася від здорової. У 63,33 % хворих проби Хоманса і Пратта стали негативними, в 11 (36,66 %) жінок слабопозитивними.

Під час інструментального дослідження вен нижніх кінцівок у 66,66 % жінок було виявлено відновлення кровотоку в ураженій вені та майже повний лізис згустка. У 33,34 % жінок прохідність тромбованої вени покращилася на 70,00 %.

Усі ці зміни свідчать, що стан системи гемостазу у даній групі хворих характеризується помірною гіпокоагуляцією на фоні проведеного лікування на тлі нормальної фібринолітичної активності (див. рис. 1).

Висновки

1. Стан системи гемостазу у хворих на рак ендометрія з гострим ТГВ нижніх кінцівок характеризується гіперкоагуляцією, що підтверджується даними НПГВ і коагулограми.

2. Для лікування хворих із ТГВ нижніх кінцівок може бути використаний беміпарин, оскільки він має найбільш високе співвідношення анти-Ха-факторної/анти-Па-факторної активності — 8 : 1.

3. Терапія хворих із ТГВ нижніх кінцівок високими дозами беміпарину (10 000 МО підшкірно впродовж семи діб) майже у 70 % жінок досліджуваної групи сприяла лізису згустка та відновленню кровотоку в ураженій кінцівці.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Abad Rico J. L.* Overview of venous thromboembolism / J. L. Abad Rico, J. V. Llau Pitarch, E. Rocha // *Drugs*. – 2010. – N 70, Suppl. 2. – P. 3–10.

2. *Диагностика, лечение и профилактика тромбозов и тромбоэмболий* / под ред. Г. Т. Каирова. – Томск, 2011. – С. 33–36.

3. *Lyman G. H.* Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline / G. H. Lyman // *J Clin Oncol*. – 2013. – Vol. 31 (17). – P. 2189–2191.

4. *Бокарев И. Н.* Опыт применения низкомолекулярных гепаринов при лечении тромбоза глубоких вен / И. Н. Бокарев, Л. В. Попова // *Трудный пациент*. – 2008. – № 10. – С. 42–46.

5. *Сравнительная характеристика эффективности и переносимости низкомолекулярных гепаринов и нефракционированного гепарина в комплексе профилактики тромбоэмболической болезни у онкохирургических больных* / Ю. А. Винник, В. А. Маланов, С. А. Фомина, Г. С. Ефимова // *Проблеми сучасної медичної науки та освіти*. – 2009. – № 3. – С. 65–69.

REFERENCES

1. Abad Rico J.L., Llau Pitarch J.V., Rocha E. Overview of venous thromboembolism. *Drugs* 2010; 70 (2): 3-10.

2. Kairov G.T. *Diagnostica, lechenie i profilactica trombozov i tromboembolii* [Diagnosis, treatment and prevention of thrombosis and thromboembolism]. Tomsk, 2011, p. 33-36.

3. Lyman G.H. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2013; 31 (17) : 2189-2191.

4. Bokarev I.N., Popova L.V. Experience of using low molecular weight heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *Trudnyi patsient* 2008; 10: 42-46.

5. Vinnik Yu. A., Malanov V.A., Fomina S.A., Efimova G.S. Comparative characteristics of efficacy and tolerability of low molecular weight heparin and unfractionated heparin in the prevention of thromboembolic disease complex in cancer patients. *Problemy suchasnoi medychnoi nauki ta osvity*. 2009; 3: 65-69.

Надійшла 18.08.2014