

Коррекция гемостаза и гемодинамических нарушений в сосудах матки у пациенток с хроническими формами воспалительных заболеваний органов малого таза

Т.Ю.Пестрикова¹, И.В.Юрасов¹, Е.А.Юрасова¹, Т.Д.Ковалева², Е.В.Лосева³, Е.Б.Замотаева³

¹ГБОУ ВПО Дальневосточный государственный медицинский университет Минздрава России, Хабаровск;

²КГБУЗ родильный дом №1 Минздрава Хабаровского края, Хабаровск;

³Клинико-диагностическая лаборатория ООО «Юнилаб-Хабаровск»

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) продолжают составлять в структуре гинекологической патологии не менее 50–60%, несмотря на блестящие успехи фармакотерапии и многократные пересмотры клинических рекомендаций по диагностике и терапии. Пик заболеваемости приходится на активный репродуктивный возраст (17–28 лет) и четко ассоциирован с сексуальной активностью и видом контрацепции [1, 2].

В России женщины с ВЗОМТ составляют 60–65% от общего числа пациенток, обратившихся в женскую консультацию, и 30% пациенток, направляемых в стационар [3].

В литературных источниках имеются данные, свидетельствующие о возрастании частоты атеросклероза, диабета, коронарных заболеваний, гипертензии, эндометриоза, колоректального рака у женщин, ранее перенесших ВЗОМТ [4, 5]. По данным ряда исследователей, у женщин, перенесших ранее ВЗОМТ, частота рака яичников увеличивается в 2,78 раза [6].

ВЗОМТ оказывают прямое влияние на возникновение бесплодия, внематочной беременности, невынашивание беременности, приводит к снижению овариального резерва после хирургического вмешательства, неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения [7, 8].

Вопросы лечения и реабилитации пациенток с воспалительными заболеваниями гениталий остаются актуальными, так как рецидивы и хронизация воспалительных процессов ухудшают прогноз в отношении генеративной функции, что является важной социальной и экономической проблемой.

Все указанное явилось основанием для проведения настоящего исследования, целью которого были изучение эффективности комплексной терапии, включающей использование дипиридамола, а также оценка состояния гемостаза и гемодинамики в сосудах матки у пациенток с хроническими формами ВЗОМТ.

Материалы и методы

В исследование были включены 49 пациенток с хроническими формами ВЗОМТ в возрасте от 18 до 35 лет, у которых в цервикальном канале была выявлена *Escherichia coli* в обильном росте.

Верификация ВЗОМТ была основана на жалобах пациенток (боли внизу живота, диспареуния, выделения из влагалища), данных бимануального исследования (болезненность при пальпации матки, придатков; «шарообразная» форма матки), а также на данных лабораторного (бактериоскопическое, бактериологическое исследование, метод полимеразной цепной реакции) и диагностического (ультразвуковое исследование – УЗИ органов малого таза) методов исследования.

УЗИ внутренних половых органов проводилось на аппарате «Aloka SSD 1000». Поиск ветвей маточных артерий в миометрии осуществляли по методике, описанной Е.В.Федоровой и А.Д.Липманом. На основании полученных при доплерометрии кривых скоростей артериального кровотока вычисляли значения систоло-диастолического отношения (СДО), пульсационного индекса (ПИ), индекса резистентности (ИР) для всех исследуемых сосудов матки [9, 10].

УЗИ проводилось при первичном обследовании пациенток и в процессе лечения каждые 3 мес.

Состояние отдельных параметров гемостаза определялось с помощью автоматического гематологического анализатора «Pentra 80», диагностических наборов фирмы «Технология-Стандарт» (г. Барнаул), автоматического коагулометрического анализатора «Sysmex CA-1500» (Япония). Определение D-димера проводилось с помощью автоматического анализатора «Immulate 2000».

В зависимости от схемы лечения пациентки были распределены на 2 идентичные по клиническому течению и результатам лабораторного исследования группы. Различие было обусловлено проводимой лечебной тактикой. Первую группу составили 25 пациенток, схема лечебных мероприятий для которых включала назначение антимикробных препаратов (джозамицин по 500 мг 3 раза в день, 10 дней) и иммуностимулирующего препарата, содержащего лиофилизированный бактериальный лизат 18 штаммов *E. coli* (по 6 мг в 1 капсуле 1 раз в день утром, 30 дней). Во вторую группу вошли 24 пациентки, которыми в схеме лечения использовались только антимикробные препараты (джозамицин по 500 мг 3 раза в день, 10 дней).

В комплекс лечебных мероприятий пациенток с ВЗОМТ (1-я группа) помимо назначения антимикробной терапии был включен препарат дипиридамол (по 50 мг 3 раза в сутки, 21 день) в течение 3–6 менструальных циклов (после проведения антимикробной терапии). Дипиридамол у пациенток 2-й группы не применялся.

Анализ клинико-лабораторных данных, полученных в ходе исследования, проводился с вычислением среднего арифметического (M), средней ошибки среднего арифметического (m) и достоверной разницы между показателями (p) с учетом доверительной вероятности по критерию Стьюдента–Фишера.

Результаты и обсуждение

Большинство возбудителей инфекционного процесса (вирусы, бактерии) обладают тропностью к клеткам сосудистой стенки и повреждают их мембраны, что способствует формированию тромбов [11].

Кроме того, микробные агенты способны снижать эластичность и растяжимость стенок мелких артерий

Таблица 1. Характеристика параметров сосудисто-тромбоцитарного и плазменно-коагуляционного звеньев гемостаза у пациенток 1 и 2-й групп до и после антиагрегантной терапии

Параметры	1-я группа (n=25)		2-я группа (n=24)	
	до лечения	после лечения (3 мес)	до лечения	после лечения (3 мес)
Сосудисто-тромбоцитарное звено				
1. Число тромбоцитов крови ($10^9/\text{л}$)	179,67±15,42	238,00±12,99**	180,10±11,32	165,70±14,00
2. Агрескрин-тест, с	15,13±0,20	18,85±0,17***	15,46±0,35	15,13±0,22
Плазменно-коагуляционное звено				
1. Фибриноген, г/л	6,73±0,52	4,56±0,71*	5,79±0,82	5,82±0,32
2. ПВ, с	0,94±0,13	1,06±0,16	0,92±0,23	0,93±0,19
3. АЧТВ, с	31,20±0,55	33,98±0,99*	30,79±0,62	29,80±0,59
4. РМФК, мин	7,11±0,71	5,29±0,46*	7,65±0,92	7,79±0,53
5. ВСК, мин	4,89±0,41	5,94±0,48	4,81±0,53	4,98±0,56

Примечание. Здесь и далее в табл. 2, 3: * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$ – разность показателей статистически значима. ПВ – протромбиновое время, ВСК – время свертывания крови.

Таблица 2. Характеристика показателей противосвертывающей и фибринолитической систем у пациенток 1 и 2-й групп до и после антиагрегантной терапии

Параметры	1-я группа (n=25)		2-я группа (n=24)	
	до лечения	после лечения (3 мес)	до лечения	после лечения (3 мес)
Противосвертывающая система				
Антитромбин III, %	81,43±1,29	84,95±0,79*	82,19±1,34	81,59±0,87
Фибринолитическое звено				
XIIa-зависимый лизис, мин	10,89±0,43	9,45±0,87	10,67±0,82	10,62±0,75
D-димер	0,28±0,005	0,26±0,008*	0,29±0,007	0,29±0,005

Таблица 3. Показатели кровотока в сосудах матки у пациенток 1-й группы до лечения и на фоне проводимого лечения (3 и 6 мес)

Параметры	Данные до лечения	Данные через 3 мес лечения	Данные через 6 мес лечения
Показатели кровотока в маточных артериях			
СДО	6,48±1,08	3,92±0,91	2,59±0,21***
ИР	0,96±0,10	0,87±0,05	0,81±0,07
ПИ	2,86±0,73	2,31±0,48	1,90±0,15
Показатели кровотока в аркуатных артериях матки			
СДО	5,32±1,29	3,21±0,76	2,28±0,49***
ИР	0,85±0,09	0,76±0,04	0,69±0,05
ПИ	2,10±0,09	1,98±0,12	1,86±0,07*
Показатели кровотока в радиальных артериях матки			
СДО	3,69±0,89	2,48±0,81	2,00±0,61
ИР	0,80±0,07	0,74±0,03	0,63±0,03
ПИ	1,47±0,53	1,40±0,41	1,39±0,33

Таблица 4. Показатели кровотока в сосудах матки у пациенток 2-й группы до лечения и через 3 и 6 мес от начала лечения ВЗОМТ

Параметры	Данные до лечения	Данные через 3 мес лечения	Данные через 6 мес лечения
Показатели кровотока в маточных артериях			
СДО	6,53±1,108	6,12±0,94	5,41±0,45
ИР	0,94±0,14	0,90±0,09	0,88±0,08
ПИ	2,79±0,81	2,65±0,37	2,58±0,21
Показатели кровотока в аркуатных артериях матки			
СДО	5,15±1,49	5,21±0,58	4,98±0,47
ИР	0,89±0,10	0,86±0,12	0,77±0,10
ПИ	2,11±0,23	2,08±0,39	2,02±0,20
Показатели кровотока в радиальных артериях матки			
СДО	3,71±0,77	3,54±0,51	3,00±0,64
ИР	0,82±0,10	0,79±0,09	0,74±0,09
ПИ	1,43±0,42	1,40±0,45	1,39±0,29

малого таза, что приводит к застою крови вследствие затруднения ее оттока из артерий в вены. Замедление кровотока в малом тазу вызывает изменения стенок вен из-за разрастания в них соединительной ткани и потери эластичности, то есть приводит к формированию варикозного расширения выносящих вен [11, 12].

Такое нарушение микроциркуляции крови в целом приводит к повышению свертывающей способности крови (табл. 1, 2).

Как следует из данных, представленных в табл. 1, 2, показатели сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза хотя и находились в пограничной зоне реверсных значений, но тем не менее свидетельствовали о том, что имеется определенная тенденция к повышению свертывающего потенциала крови у пациенток с ВЗОМТ. В результате проведенного лечения дипиридамолом (см. табл. 1) у пациенток 1-й группы нами были получены результаты, свидетельствующие о достоверной нормализации числа тромбоцитов ($p<0,01$), агрескрина-теста ($p<0,001$), фибриногена ($p<0,05$), активированного частичного тромбопластинового времени – АЧТВ ($p<0,05$), растворимого фибринмономерного комплекса – РНМК ($p<0,05$).

Кроме этого, была обнаружена положительная динамика в показателях противосвертывающей системы крови ($p<0,05$) и фибринолитического звена ($p<0,05$) у пациенток 1-й группы (см. табл. 2).

У пациенток 2-й группы показатели сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза (см. табл. 1), а также противосвертывающей системы и фибринолитического звена не имели тенденции к нормализации, а напротив, свидетельствовали о наличии повышенной активности свертывающего потенциала крови.

Изучение показателей гемодинамики в процессе проводимого нами лечения показало, что у пациенток 1-й группы (табл. 3) имела тенденция к снижению по сравнению с исходными данными средних значений величин кривых скоростей кровотока на всех уровнях сосудистой системы матки, что свидетельствовало о восстановлении кровотока в матке. Так, нами были получены достоверные данные, свидетельствующие о снижении через 6 мес СДО в маточных артериях ($p<0,001$) и в аркуатных артериях матки ($p<0,001$), а также снижение ПИ в аркуатных артериях матки ($p<0,001$).

Как следует из данных, представленных в табл. 4, у пациенток 2-й группы не было выявлено достоверных изменений, свидетельствующих об улучшении кровотока в сосудах матки.

Выводы

Таким образом, проведенное исследование позволило нам определить два важных момента:

- УЗИ и доплерометрия сосудов матки могут быть использованы как дополнительный метод диагностики исходных гемодинамических нарушений и оценки эффективности терапии у пациенток с ВЗОМТ.
- Включение в комплексную терапию препарата дипиридамола позволяет достоверно улучшить состояние гемодинамики в сосудах матки у пациенток с ВЗОМТ.

Положительная динамика в параметрах свертывающей системы крови и в показателях гемодинамики сосудов матки связана, по нашему мнению, с тем, что ди-

пиридамола является антиагрегантом, т.е. он препятствует склеиванию (агрегации) тромбоцитов и образованию тромбов. Кроме того, он является ангиопротектором, так как улучшает работу кровеносной системы, главным образом в области мелких кровеносных сосудов. Происходит это за счет расширения мелких артериол и снижения сопротивления их стенок кровотоку. Улучшение кровообращения у пациенток с ВЗОМТ обеспечивает удаление из очага воспаления токсических веществ, что способствует нормализации обмена веществ в тканях [13].

Помимо этого, дипиридамола обладает и еще одним действием: он стимулирует синтез в организме противовирусного белка интерферона и тем самым повышает сопротивляемость организма вирусным инфекциям (иммуномодулирующее действие), что также оказывает положительное влияние на лечение пациенток с ВЗОМТ [13, 14].

Кроме того, с током крови увеличивается поступление в очаг воспаления иммунных клеток. Все вместе способствует активизации воспалительного процесса и избавлению от инфекционного агента [13, 14].

Таким образом, исходя из нашего опыта, дипиридамола (препарат Курантил®) может быть рекомендован в качестве одного из компонентов комплексной терапии при лечении пациенток с ВЗОМТ.

Литература

1. Гинекология: национальное руководство. Под ред. В.И.Кулакова, И.Б.Манухина, Г.М.Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
2. Клиническая гинекология. Избранные лекции. Под ред. проф. В.Н.Прилепской. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2008.
3. Серов В.Н., Дубницкая Л.В., Тотюнник В.Л. Воспалительные заболевания органов малого таза: диагностические критерии и принципы лечения. РМЖ. 2011; 19 (1): 46–50.
4. Hsu MI, Lin HW. Risk of colorectal cancer in women with pelvic inflammatory disease: a matched cohort study. Int J Obstet Gynaecol 2014; 121 (3): 337–42.
5. Payne SL, Hendrix MJ, Kirschmann DA. Paradoxical roles for lysyl oxidases in cancer – a prospect. J Cell Biochem 2007; 101 (6): 1338–54.
6. Rasmussen CB, Faber MT, Jensen A et al. Pelvic inflammatory disease and risk of invasive ovarian cancer and ovarian borderline tumors. Cancer Causes Control 2013; 24 (7): 1459–64.
7. Краснополский В.И., Буянова С.Н., Логутова Л.С. Репродуктивные проблемы оперированной матки. М.: Миклош, 2006.
8. Sweet RL, Weisenfeld HS. Pelvic inflammatory disease London and New York: Taylor-Francis. 2006.
9. Буланов М.Н. Ультразвуковая гинекология. В 3 т. Т. 3. М.: Видар, 2011.
10. Волков А.Е. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии. Ростов н/Д: Феникс, 2006.
11. Останин А.А., Арсеньева Л.С., Виноградова О.П., Останина Ю.А. Изменения в системе гемостаза при воспалительных заболеваниях органов малого таза. Тромбоз, гемостаз и реология. 2009; 2: 64–8.
12. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед-АО, 2008.
13. Амбулаторно-поликлиническая помощь в акушерстве и гинекологии: практическое руководство. Под ред. И.С.Сидоровой, Т.В.Овсянниковой, И.О.Макарова. М.: МЕДпресс-информ, 2009.
14. Унанян А.Л., Коссович Ю.М. Хронический эндометрит: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение. Роль антифибринолитической терапии. Лечащий врач. 2012; 11: 35–40.

