



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **58121** (13) **U**  
(51) МПК (2011.01)  
**A61K 31/00**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ ТРОМБОЕМБОЛІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТОК З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ**

1

2

(21) u201100940

(22) 28.01.2011

(24) 25.03.2011

(46) 25.03.2011, Бюл.№ 6, 2011 р.

(72) ПАРАЩУК ВАЛЕНТИН ЮРІЙОВИЧ, ПАРАЩУК  
ЮРІЙ СТЕПАНОВИЧ, ТУЧКІНА ІРИНА ОЛЕКСІЇВ-  
НА

(73) ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ

(57) Спосіб профілактики післяопераційних тром-  
боемболічних ускладнень у пацієнток з лейоміо-

мою матки, який включає призначення стандартної  
антикоагулянтної терапії, який **відрізняється** тим,  
що попередньо у хворой визначають рівень гомо-  
цистеїну крові і при його підвищенні у порівнянні з  
нормою як передопераційну підготовку признача-  
ють препарат, який вміщує фолієву кислоту та інші  
вітаміни групи В курсом не менше ніж 2 тижні, по-  
тім хвору оперують та призначають продовження  
прийому даного препарату під контролем рівня  
гомостеїну крові, на фоні стандартної антикоа-  
гулянтної терапії.

Корисна модель належить до медицини, а са-  
ме до гінекології, і може бути використана для  
профілактики післяопераційних тромбоемболічних  
ускладнень у пацієнток з лейоміомою матки.

Лейоміома матки це доброякісне новоутво-  
рення жіночих статевих органів [Савельєва Г.М.  
Лапароскопия в гинекологии / Под редакцией Са-  
вельевой Г.М., Федорова И.В. - М.: ГЭОТАР МЕ-  
ДИЦИНА, 2000. - 328с.; Коханевич Е.В. Актуаль-  
ные вопросы акушерства, гинекологии и  
репродуктологии / Под редакцией Коханевич Е.В. -  
М: "Триада-Х", 2006. - 480 с.]. Дане захворювання  
є багатофакторним, тому що нерідко розвивається  
на фоні нейроендокринних, загальносоматичних,  
імунних і спадкових розладів, у тому числі спадко-  
вих аномалій згортаючої системи крові [Вихляева  
Е.М. Патогенез, клиника и лечение миомы матки /  
Вихляева Е.М., Паллади Г.А. - Кишинев: Штиинца,  
1982. - 300с.; Коханевич Е.В. Актуальные вопросы  
акушерства, гинекологии и репродуктологии / Под  
редакцией Коханевич Е.В. - М: "Триада-Х", 2006. -  
480с.].

Відомо, що при спадкових аномаліях системи  
згортання крові ризик розвитку тромбоемболічних  
ускладнень значно зростає. Наявність тенденції до  
зниження протейну С, протейну S, достовірної гіпе-  
ромоцистеїнемії (ГГЦ) і проявів мутації Лейден V  
фактора створюють небезпеку розвитку тромбое-  
мболії легеневої артерії. Однак для її виникнення  
необхідна наявність ініціюючих моментів. У хворих  
з лейоміомою матки таким моментом є хірургічне

втручання, при якому відбувається ушкодження  
тканин і стінок судин, змінюється гемодинаміка в  
малому тазі, що активує процес коагуляції, мета-  
болічні зміни тощо.

Основним способом профілактики післяопера-  
ційних тромбоемболічних ускладнень у пацієнток з  
лейоміомою матки є призначення стандартної ан-  
тикоагулянтної терапії [Наказ Міністерства охоро-  
ни здоров'я України №329 від 15.06.2007 "Про за-  
твердження клінічних протоколів надання  
медичної допомоги з профілактики тромботичних  
ускладнень в хірургії, ортопедії і травматології,  
акушерстві та гінекології". Київ, 2007. - 14с.].

Даний спосіб профілактики післяопераційних  
тромбоемболічних ускладнень у пацієнток з лейо-  
міомою матки є найбільш близьким до того, що  
заявляється, за технічною суттю та результатом,  
який може бути досягнутим, тому його обрано за  
прототип.

Основним недоліком відомого способу профі-  
лактики післяопераційних тромбоемболічних  
ускладнень у пацієнток з лейоміомою матки є його  
недостатня ефективність, обумовлена тим, що при  
цьому не враховують спадкові аномалії гемостазу  
пацієнтки.

У зв'язку з вищевикладеним, в основу корисної  
моделі покладено задачу підвищення ефективнос-  
ті профілактики післяопераційних тромбоемболіч-  
них ускладнень у пацієнток з лейоміомою матки.

Задачу, яку покладено в основу корисної мо-  
делі, вирішують тим, що у відомому способі про-

(13) **U**  
(11) **58121**  
(19) **UA**

філактики післяопераційних тромбоемболічних ускладнень у пацієнок з лейоміомою матки, який включає призначення стандартної антикоагулянтної терапії, згідно з корисною моделлю, попередньо у хворої визначають рівень гомоцистеїну крові і при його підвищенні у порівнянні з нормою як передопераційну підготовку призначають препарат, який вміщує фолієву кислоту, та інші вітаміни групи В курсом не менше ніж 2 тижні, потім хвору оперують та призначають продовження прийому даного препарату під контролем рівня гомоцистеїну крові, на фоні стандартної антикоагулянтної терапії.

Технічний ефект корисної моделі обумовлений тим, що терапевтичною дією комплексу, що заявляється, є зниження рівня гомоцистеїну крові. Зниження рівня гомоцистеїну крові має важливе значення, тому що цілісність базальної мембрани, ушкодження якої викликає його надмірна концентрація, має ключове значення в забезпеченні як безпосередньої прохідності судин, так і загальної коагуляційної рівноваги. Ушкодження базальної мембрани ініціює коагуляційний каскад і порушує гемостатичний гомеостаз на користь гіперкоагуляції [Флебология: Руководство для врачей / Савельев В.С., Гологорский В.А., Кириенко А.И. и др. / Под ред. В.С.Савельева. - М.: Медицина, 2001. - 664с.]. Для профілактики цих небажаних змін доцільне призначення препаратів, що нормалізують фолатний цикл і, як наслідок, знижують рівень гомоцистеїну.

Спосіб виконують наступним чином: попередньо хворій визначають рівень гомоцистеїну крові. При його підвищенні у порівнянні до норми як передопераційну підготовку призначають препарат, який вміщує фолієву кислоту, та інші вітаміни групи В курсом не менше чим 2 тижні. Потім виконують хірургічне лікування лейоміоми матки. Після чого, в післяопераційному терміні, продовжують прийом препарату, під контролем рівня гомоцистеїну крові, на фоні стандартної антикоагулянтної терапії.

Ефективність способу встановлена експериментально.

Обстежено 60 жінок у віці від 36 до 75 років, які були прооперовані з приводу лейоміоми матки. У залежності від методів профілактики тромбоемболічних ускладнень (ТЕУ) усі хворі були розділені на дві групи. У I групу ввійшло 30 жінок з лейоміомою матки, яким профілактика ТЕУ проводилася згідно Наказу Міністерства Охорони здоров'я України №329 від 15.06.2007. В II групу були включені 30 жінок з лейоміомою матки, яким до профілактики ТЕУ, регламентованої Наказом №329, були додані препарати, що нормалізують фолатний обмін (вміщуючі фолієву кислоту й інші вітаміни групи В).

У III (контрольну) - включені 30 здорових жінок у тому ж віці без гіперпластичних процесів ендометрію.

Обстеження включало загальноклінічні, спеціальні методи коагулограму, ультразвукове дослідження з колірним доплерівським картируванням (УЗД) (Philips-HD 11 XE) органів малого таза, нижніх кінцівок.

Для виявлення спадкових метаболічних змін, аномалій фізіологічних антикоагулянтів згортаючої системи крові визначали рівень протейну С (на спектрофотометрі PV 1251 С "Солар" (Білорусь)), протейну S (за допомогою оптичного гемокоагулометра K-3002 "Оптик" (Польща)), мутацію фактора V Leiden (за допомогою оптичного гемокоагулометра K-3002 "Оптик" (Польща)), антитромбіну III (на оптичному гемокоагулометрі K-3002 "Оптик" (Польща)), вміст гомоцистеїну (апаратом Immulite 2000 (DPC, США)).

Вивчення до операції плазменно-коагуляційної ланки гемостазу виявило достовірне зниження активованого часткового тромбoplastинного часу в I і II групах у порівнянні з III групою ( $25,22 \pm 0,4$ ,  $26,6 \pm 0,42$  і  $32,55 \pm 0,27$  у I, II і III групах, відповідно). У післяопераційному періоді такої різниці не спостерігалось.

До операції відзначалося достовірне зменшення протромбінового часу як у I, так і в II групі ( $13,85 \pm 0,19$ ,  $14,73 \pm 0,46$  і  $18,67 \pm 0,15$  у I, II і III групах, відповідно).

У частини хворих I і II груп був позитивний тест на фібриноген В, як перед операцією так і у післяопераційному періоді ( $6,67\%$ ,  $6,67\%$  і  $0\%$  у I, II і III групах, відповідно). На користь стану гіперкоагуляції свідчила циркуляція в крові продуктів деградації фібрину - поява позитивного етанолового тесту ( $16,7\%$ ,  $6,67\%$  і  $0\%$  у I, II і III групах, відповідно).

У пацієнок I групи до операції відзначалося статистично значиме ( $p < 0,05$ ) збільшення рівня гомоцистеїну крові як у порівнянні з II групою, так і в порівнянні з групою контролю ( $16,72 \pm 0,7$ ,  $8,6 \pm 0,4$  у I і II групах до операції, відповідно). У післяопераційному періоді його рівень зменшувався, однак залишався вірогідно вище, ніж у групі контролю ( $15,11 \pm 0,7$ ,  $9,8 \pm 0,5$  і  $7,36 \pm 0,3$  у I, II групах до операції й у III групі, відповідно). У пацієнок II групи показник гомоцистеїну був вище, ніж у групі контролю, однак це не мало статистичної вірогідності.

Рівень антитромбіну III у I і II групах був нижче, ніж у контрольній на всіх етапах лікування, однак ця різниця носила характер тенденції ( $92,3 \pm 0,52$ ,  $102,6 \pm 1,39$  і  $104,0 \pm 1,02$  у I, II і III групах, відповідно), що свідчить про підвищений ризик ТЕУ.

У хворих I і II груп до операції спостерігалася тенденція до зниження рівня протейну С ( $88,7 \pm 2,44$ ,  $88,4 \pm 6,4$  і  $92,5 \pm 2,1$  у I, II і III групах, відповідно).

Зниження активності протейну S було статистично недостовірним у I і II групах до операції ( $96,6 \pm 0,75$ ,  $97,7 \pm 0,39$ ,  $99,9 \pm 0,67$  у I, II і III групах, відповідно). Оскільки функції протейну С реалізуються при взаємодії з протейном S, при їхньому обопільному дефіциті можна чекати розвитку тромбозів в післяопераційному періоді.

У пацієнтів I і II груп був статистично значимий прояв резистентності V фактора до активованого протейну С (мутація Лейден) у передопераційному періоді ( $0,71 \pm 0,004$  і  $1,07 \pm 0,09$  у I, II і III групах, відповідно). V фактор являє собою глікопротеїн плазми крові, що прискорює перетворення протромбіну в тромбін під впливом протеази фактора Ха, а також фосфоліпідів та  $\text{Ca}^{++}$ .

Ефективність способу ілюструє наступний приклад:

Приклад 1. Пацієнтка М, 51 років, надійшла для оперативного лікування з приводу лейоміоми матки. Скарги на помірний біль ниючого характеру внизу живота, відчуття важкості в нижніх кінцівках. За 2 тижні до госпіталізації у пацієнтки було визначено вміст гомоцистеїну - він складав 16,5 мкмоль/л, у зв'язку з чим їй було призначено передопераційну медикаментозну підготовку в об'ємі: Вітрум Б'юті по 1 таблетці 2 рази на добу per os курсом 2 тижні, Детралекс по 1 таблетці 2 рази на добу per os курсом 2 тижні.

Перед операцією пацієнтку було обстежено:

Клінічний аналіз крові: гемоглобін - 110 г/л, еритроцити -  $3,7 \cdot 10^{12}$ /л, кольоровий показник - 0,90; лейкоцити -  $5,1 \cdot 10^9$ /л; юних форм - 0 %, паличкоядерних - 1 %, сегментоядерних - 62 %, еозинофілів - 1 %, базофілів - 1 %, лімфоцитів - 20 %, моноцитів - 15 %.

Клінічний аналіз сечі: питома вага - 1,019, глюкоза - 0 ммоль/л, білок - 0 г/л, кетонів тіла - 0 у.о., клітини епітелію - перехідний подекуди, еритроцити - 0 в полі зору, лейкоцити - 2 в полі зору.

Коагулограма: МНО - 1,11, простомбін за Квіком 100,2 %, протромбіновий час 14,7 секунд, АЧТЧ 26,1 секунд, фібриноген 3,5 г/л, етаноловий тест - негативний, фібриноген В - відсутній.

Біохімічне дослідження: глюкоза 5,2 ммоль/л, загальний білок 66,7 г/л, калій 4,4 ммоль/л, натрій 140 ммоль/л, хлор 105 ммоль/л.

Гомоцистеїн: 10,7 мкмоль/л. RW - негативний. HBsAg: негативний.

Після клінічного, лабораторного та інструментального обстеження було встановлено діагноз: Лейоміома матки. Варикозна хвороба вен нижніх кінцівок та малого таза.

В плановому порядку було виконано операцію: лапаротомію, екстирпацію матки з придатками з обох сторін.

В післяопераційному періоді пацієнтка одержувала антибактеріальну, інфузійну, антикоагулянтну та дезінтоксикаційну терапію: глюкоза 5 % - 400,0 мл внутрішньовенно крапельно; розчин Рингера-Лока 400,0 мл внутрішньовенно крапельно; Реосорбілакт - 200,0 мл внутрішньовенно крапельно; розчин NaCl - 0,9 % - 400,0 мл внутрішньовенно крапельно; Метрогіл - 500,0 мг внутрішньовенно крапельно; Терцеф - 1,0 гр. 2 рази на добу внутрішньом'язево, Фраксипарин 0,3 1 раз на добу підшкірно, Флуконазол 100 мг (200 мл) внутрішньовенно крапельно, курсом 2 доби, Кардіомагніл 1 таблетка 1 раз на добу, Кеторол 1,0 (30 мг) 3 рази на добу, Осетрон 4 мг внутрішньом'язево при нудоті, Тайгерон 1 т (500 мг) 1 раз на добу, Вітрум Б'юті 1 т 2 рази на добу курсом 7 діб.

На 7 добу післяопераційного періоду пацієнтку було обстежено:

Клінічний аналіз крові: гемоглобін - 99 г/л, еритроцити -  $3,5 \cdot 10^{12}$ /л, кольоровий показник - 0,91; лейкоцити -  $8,9 \cdot 10^9$ /л; юних форм - 0 %, паличкоядерних - 2 %, сегментоядерних - 71 %, еозинофілів - 3 %, базофілів - 1 %, лімфоцитів - 20 %, моноцитів - 3 %.

Клінічний аналіз сечі: питома вага - 1,021, глюкоза - 0 ммоль/л, білок - 0,2 г/л, кетонів тіла - 0 у.о., клітини епітелію - перехідний подекуди, еритроцити - 1-2 в полі зору, лейкоцити - 3-4 в полі зору.

Коагулограма: МНО - 1,21, простомбін за Квіком 76,5 %, протромбіновий час 17,0 секунд, АЧТЧ 32,1 секунд, фібриноген 3,1 г/л, етаноловий тест - негативний, фібриноген В - 1 у.о.

Біохімічне дослідження: глюкоза 6,8 ммоль/л, загальний білок 65,5 г/л, калій 4,32 ммоль/л, натрій 140 ммоль/л, хлор 103 ммоль/л.

Гомоцистеїн: 9,7 мкмоль/л.

Пацієнтку виписано у задовільному стані з видужанням.