

Міністерство охорони здоров'я України
Одеський національний медичний університет

Попченко

Олег Миколайович

УДК: 618.14-089.87-06-005.1-07-085

Магістерська робота

Тема: «Діагностика стану системи гемостазу та інструментальний моніторинг фармакологічної профілактики тромботичних розладів у хворих з екстирпацією матки на етапах хірургічного лікування».

Наукова робота на здобуття освітньо-кваліфікаційного рівня
«Магістр медицини» за спеціальністю
14.01.30 – Анестезіологія та інтенсивна терапія

Науковий керівник:

Завідуючий кафедрою анестезіології, інтенсивної терапії

з післядипломною підготовкою ОНМедУ

Заслужений діяч науки і техніки України,

д.мед.н, професор

Тарабрін О.О.

Виконавець:

Магістрант кафедри анестезіології,

інтенсивної терапії

з післядипломною підготовкою ОНМедУ

Попченко О.М.

Одеса 2017

ЗМІСТ

ЗМІСТ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. МІСЦЕ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН ЖІНОЧОЇ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ У СУЧАСНІЙ ХІРУРГІЇ....	11
1.1. Рак шийки та тіла матки як соціальна проблема.....	11
1.2. Порухення у системі гемостазу у хворих на злоякісні пухлини жіночої репродуктивної системи.	12
1.3. Зміни у ланках гемостазу при хірургічному лікуванні з анестезіологічним забезпеченням.	14
1.4. Методи профілактики тромботичних ускладнень на післяопераційному етапі.	18
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.	26
2.1. Клінічна характеристика хворих, що спостерігались.	26
2.2. Клініко – лабораторні дослідження.....	30
2.3. Методи дослідження системи гемостазу.....	31
2.3.1. Застосування Низькочастотного вібраційного п'єзоелектричного тромбоеластографу для дослідження гемостазу.	32
2.4. Методи профілактики тромботичних ускладнень перед-, під час та після гістеректомії.	40
2.5. Статистична обробка результатів дослідження.....	41
РОЗДІЛ 3 . ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЛАНОК ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ З ПУХЛИНАМИ МАТКИ У ПРЕДОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ.	42

РОЗДІЛ 4. КОМПЛЕКСНА КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ ГЕМОКОАГУЛЯЦІЇ У ХВОРИХ ПІСЛЯ ЕКСТИРПАЦІЇ МАТКИ.....	50
РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	62
ВИНОВКИ.....	73
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	75
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	76

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- А0- початковий показник агрегатного стану крові в момент часу
- А1 – амплітуда контактної фази коагуляції
- АЧТЧ- активований частковий тромбопластиновий час
- ДВЗ- синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання
- ЕА- епідуральна анестезія
- ІКД – інтенсивність коагуляційного драйву
- ІКК – інтенсивність контактної коагуляції
- ІПЗ – інтенсивність полімеризації згустку
- ІТЗ – інтенсивність тотального згортання
- ІРАЗ – інтенсивність ретракції та лізис згустку
- КТА – константа тромбінової активності
- МА – максимальна амплітуд згустку
- МНВ – міжнародне нормалізоване відношення
- НМГ – низькомолекулярний гепарин
- НФГ – нефракційований гепарин
- НПТЕГ - низькочастотний вібраційний п'єзоелектричний
тромбоеластограф
- ТГВ – тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок
- ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії
- ТЕУ – тромбоемболічні ускладнення
- ТЧ – тромбіновий час
- ТГУ – тромбогеморагічні ускладнення
- ФГ - фібриноген
- ЧЗК – час згортання крові
- ЧПЗ – час полімеризації згустку
- Т – час формування фібрин – тромбоцитарної структури згустку
- t1 – час контактної фази коагуляції

ВСТУП

Актуальність теми.

Пухлини матки відносять до найпоширеніших гінекологічних захворювань, які зазвичай потребують оперативного лікування. Хворі які мають пухлини матки, відносяться до групи ризику тромботичних ускладнень з огляду на особливості патогенезу пухлин та загального стану здоров'я жінок. Найвиразніші тромботичні зміни виявлені у пацієток із злоякісними новоутвореннями матки.

Вважається, що патогенез тромботичних ускладнень у хворих на злоякісні новоутворення, полягає у комплексній взаємодії пухлини, самого хворого та системи гемостазу. При цьому доведена активація прокоагулянтної ланки системи гемостазу, зниження антикоагулянтної та фібринолітичної активності, підвищення адгезії та агрегації тромбоцитів (Тарабрін О.О., Тютрин І.І. 1993р.) Активація базових ланок системи гемостазу призводить до утворення тромбіну і відкладення фібрину навколо пухлинної тканини, який з одного боку є головним фактором розвитку венозних тромбозів, а з іншого зв'язаний з пухлинним ростом та виникненням метастазів. (Тарабрін О.О. та співавтори, 2000).

В Україні в структурі онкозахворювань рак ендометрію (РЕ) становить 7,6%, а серед злоякісних пухлин малого тазу він займає перше місце [1]. Хворі із вперше виявленим раком 1-2 стадії складають 86,8%, 3-4 ступенів – 13,2%. Кожна восьма з числа поставлених на облік жінок відноситься до групи з несприятливим прогнозом, що пояснює летальність до одного року (11,7%) і низьку п'ятирічну виживаність, яка у Одеському регіоні складає від 49,4 до 50,7%. Незадовільною залишається і виявлення РЕ при профілактичних оглядах, що становить 44,7%. Тенденція до зростання частоти РЕ та пізніє його виявлення пов'язані з наростанням в популяції таких «хвороби цивілізації» як ановуляція, хронічна гіперестрогенія, безпліддя, фіброміома матки, генітальний ендометріоз. У переважній більшості випадків «хвороби цивілізації» виникають

і прогресують під впливом соціальних факторів (наприклад «хронічний стрес»), хоча не можна виключити і роль деяких медичних чинників [15, 22, 17, 13].

Вкрай важливим є стан гемокоагуляції до операції та в післяопераційному періоді: у хворих на рак тіла матки до оперативного лікування спостерігалось достовірне збільшення протромбінового індексу і міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), гіперфібриногенемія, високий рівень продуктів паракоагуляції, а також зниження активності антитромбіну III та індексу резерву плазміногену в порівнянні з цими показниками у хворих з міомою тіла матки. Після оперативного лікування порушення коагуляційного гемостазу у хворих з онкопатологією тіла матки відображають прискорення загального згортання крові і зниження резерву плазміногену. У жінок з доброякісними та злоякісними захворюваннями тіла матки, які зазнали оперативного лікування, гемокоагуляційні зрушення свідчать про прискорення внутрішньосудинного згортання крові [7, 20, 23, 12].

За даними Озоліні Л.А., при проведенні ретроспективного аналізу за період 1990-2000рр. венозні тромбози в післяопераційному періоді виникли у 1,5% - 2,5% хворих з міомою матки і у 2,5 – 4,2% хворих на рак тіла матки. Більше того, незважаючи на проведену профілактику, в останні роки відзначається тенденція до поступового збільшення частоти післяопераційних венозних тромбозів. Клінічно вони проявляються тромбозом верхньої порожнистої вени, тромбозами глибоких та поверхневих вен нижніх кінцівок, малого тазу, підключичних вен, а також різноманітними формами ДВЗ синдрому, який проявляє себе не тільки тромбозами, а і кровотечами.

Встановлено, що тромбоемболічні ускладнення з'являються другою (після прогресування пухлини) причиною смерті у онкологічних хворих. [9, 5, 16, 28, 15].

Загально визнана необхідність антикоагулянтної терапії на протязі усього перебування пацієнтки у стаціонарі але до сьогоднішнього дня в якості контролю гемостазу використовують лише біохімічні методи, що потребують дотримання жорстких вимог до приміщення лабораторії, великої кількості

реактивів та займає досить великий проміжок часу. В той час як інструментальні методи не потребують реактивів та додаткового медичного персоналу, наприклад, низькочастотний вібраційний п'єзоелектричний тромбоеластограф проводить аналіз реологічних властивостей крові в режимі реального часу.

В патогенезі тромботичних ускладнень та ДВЗ синдрому у онкологічних хворих провідне значення мають зміни системи гемостазу, які викликаються як пухлиною, так і впровадженням лікуванням – хірургічним, променевим, гормональним [29, 31]. Таким чином у оперованих хворих можуть виникати найбільш важкі порушення системи гемостазу, яким властиві тромботичні та геморагічні ускладнення [25, 28].

Узагальнюючи вказане вище, надзвичайно важливою є проблема тромбогеморагічних розладів у хворих з екстирпацією матки, яка вимагає комплексного вивчення змін згортання на різних етапах хірургічного лікування пухлини, підбір антикоагулянтної профілактики та інструментальний моніторинг за її ефективністю, вироблення шляхів для практичного застосування цих знань.

Мета дослідження - вивчити функціональний стан та динаміку змін у системі гемостазу у хворих з екстирпацією матки на етапах хірургічного лікування. Впровадження у клінічну практику нового інструментального моніторингу фармакологічної профілактики тромботичних розладів – низькочастотного вібраційного п'єзоелектричного тромбоеластографу (НВПГ).

Оцінити ефективність сучасної профілактики тромбонебезпечності на базі показників НВПГ.

Задачі дослідження

- Проаналізувати передопераційну можливість системи гемостазу у жінок, яким планується провести екстирпацію матки.
- Оцінити динаміку змін гемокоагуляції у хворих після гістеректомії на етапах хірургічного лікування.
- Вивчити методи комплексної корекції порушень гемостазу у хворих після екстирпації матки.
- Використати інструментальний моніторинг фармакологічної профілактики тромботичних розладів за допомогою низькочастотного вібраційного п'єзоелектричного тромбоеластографу.
- Оцінити ефективність сучасних методів корекції порушень гемостазу на основі параметрів низькочастотного вібраційного п'єзоелектричного тромбоеластографу.

Об'єкт дослідження

1. Система гемостазу у 30 жінок, яким планується екстирпація матки в Університетській клініці ОНМедУ.
2. Контрольна група — 30 практично здорових жінок віку 18-45 років, які проходять за програмою допоміжних репродуктивних технологій при безплідді, яке обумовлене чоловічим фактором.

Предмет дослідження

Тромботичні розлади у жінок з екстирпацією матки на етапах хірургічного лікування

Наукова новизна

Вперше в Центрі реконструктивної та відновної медицини Університетській клініці ОНМедУ для діагностики тромботичних розладів в хворих з екстирпацією матки буде використан метод : низькочастотної вібраційної п'єзоелектричної тромбоеластографії для оцінки кинетики тромбоутворення в реальному часі.

Вивчена динаміка змін у ланках гемостазу у жінок з гістеректомією на етапах хірургічного лікування.

Буде оцінена ефективність сучасних методів корекції тромбонебезпечності на основі показників низькочастотної вібраційної п'єзоелектричної тромбоеластографії

.

Практичне значення

- Буде проаналізовано передопераційну можливість системи гемостазу в жінок, яким планується провести екстирпацію матки.
- Буде детально оцінена динаміка змін гемокоагуляції в хворих після гістеректомії на етапах хірургічного лікування.
- Будуть вивчені методи комплексної корекції порушень гемостазу в хворих після екстирпації матки.
- Буде використано інструментальний моніторинг фармакологічної профілактики тромботичних розладів за допомогою низькочастотного вібраційного п'єзоелектричного тромбоеластографу.
- Буде оцінена ефективність сучасних методів корекції порушень гемостазу на основі параметрів низькочастотного вібраційного п'єзоелектричного тромбоеластографу.

Структура та обсяг магістерської роботи.

Рукопис магістерської викладено державною мовою на 83 сторінці, включаючи вступ, розділи власних досліджень, аналіз і узагальнення результатів, висновки, практичні рекомендації. Список літератури складається із 79 джерел (з них 75 кирилицею, 4 латиницею). Робота ілюстрована 7 таблицями та 24 малюнка.

РОЗДІЛ 1.

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. МІСЦЕ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН У ГІНЕКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ У СУЧАСНІЙ ХІРУРГІЇ, З ПОГЛЯДУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ ТА НЕОБХІДНІСТЮ ЇХ ПРОФІЛАКТИКИ.

1.1. Рак шийки та тіла матки як соціальна проблема

Рак шийки матки - другий за поширеністю вид раку серед жінок у віці 15-45 років, третя причина смерті серед жінок після раку молочної залози і раку легенів. Щорічно в світі діагностують більш 500 тис. Нових випадків раку шийки матки, 280 тис. Жінок помирають від цього захворювання. Згідно з даними Національного канцер-реєстру, в Україні в 2012 р раком шийки матки захворіли 4987, померли 2124 жінки.

РШМ є серйозною загрозою життю і репродуктивного здоров'я жінок. З кожним роком реєструється все більше жінок дітородного віку, хворих на РШМ - пік захворюваності припадає на молодих жінок 40-44 років.

В Україні в структурі онкозахворювань рак ендометрію (РЕ) становить 7,6%, а серед злоякісних пухлин малого тазу він займає перше місце [1]. Хворі із вперше виявленим раком 1-2 стадії складають 86,8%, 3-4 ступенів – 13,2%.

Географічний розподіл раку тіла матки аналогічно поширенню раку яєчників. Для нього характерна наявність більшої щорічне число нових випадків (188,8 тис. В світі), ніж смертей, що може пояснюватися найбільш сприятливим прогнозом. Співвідношення раку ендометрію і раку шийки матки в європейських країнах і США становить від 1: 2 до 1: 7.

У розвинених країнах світу захворюваність на рак тіла матки (12,9 на 100000 жіночого населення) була в 2,2 рази вище, ніж в країнах, що розвиваються (5,9 на 100000). Показники захворюваності на рак тіла матки в 2010 р збільшилися в усіх вікових групах, починаючи з 25 років. Вони були максимальні у віковій групі 60-64 роки (91,9 на 100000). Інтенсивність росту захворюваності з віком добре характеризує індекс накопичення вікового піку

захворюваності до рівня захворюваності у віці до 50 років, наприклад, в 45-49 років. При злоякісних новоутвореннях жіночих статевих органів він коливався від 1,0 при раку шийки матки до 3,7 при раку тіла

1.2 Порушення у системі гемостазу у хворих на злоякісні пухлини жіночої репродуктивної системи.

Сучасні багатоцентрові дослідження повністю підтвердили, що-ризик ранніх тромбоемболії у хворих на рак в кілька разів вище, ніж у здорових людей того ж віку [З.С. Баркаган, 1997; А.Л. Тихомиров, Ч.Г. Олійник, 2006; В.В. Петрушкин, 2008]. Невмотивоване почастішання епізодів тромбування вен у осіб з варикозним розширенням вен і попередніми тромбофлебитами зобов'язує лікарів почати пошук пухлинного процесу, так як при раку частота таких епізодів зростає з 6% до 35% [G. Dieulafoz, 1989]. Дані сучасної літератури дозволяють говорити про активацію системи гемостазу, що веде до розвитку хронічного ДВС-синдрому у онкологічних хворих [З.С. Баркаган, 2000; Е.В. Лугиніні, 2000; А.Д. Макацарія та ін., 2008; Е.В. Соменова і ін., 2008; Y. Abe E.A., 2008]. Ця активація реалізується переважно через зовнішній механізм згортання крові шляхом впливу тканинного тромбoplastину і так званих ракових прокоагулянтів на ФФ. VII і X. Тканинний фактор (TF), що представляє собою комплекс апопротеїна III з фосфоліпідів [Б.І. Кузник, З.С. Баркаган, 1991; Д.М. Зубаиров, 1988, 2000] є ініціатором процесу, утворюючи комплекс з ф. VII, в складі якого останній активується, перетворюючись в ф. VIIa, потім відповідно до подання про каскадної схемою згортання відбувається активація ф; X в комплексі TF / VIIa / Xa / Va і Ca²⁺ + [Д.М. Зубаиров, 1988, 2000; M. Levine E.A., 1997].

Для розуміння генезу. ракових тромбозів і ДВС - синдромів першорядне значення мало з'ясування тієї обставини, що багато видів пухлинних клітин продукують і виділяють в кров велику кількість тканинного фактора, а також, особливих «ракових прокоагулянтів», що володіють здатністю активувати як ф.

VII, так і ф. X. Це не виключає і інших механізмів; продукції TF і освіти комплексу тканинної TF-VIIa, зокрема внаслідок впливу фактора некрозу пухлини та інших цитокінів на макрофаги і ендотеліальні клітини. Провідна роль цього механізму в розв'язанні ракового тромботичного процесу; а потім і ДВЗ - синдрому, підтверджується закономірним виявленням у онкологічних хворих значного підвищення в плазмі крові як TF, так і ф. Vila [E.B; Лугиніні, 2000; В.В ;. Петрушкин, 2008; А.К. Kakkar E.A., 1995].

Разом з тим у формуванні схильності до, тромбозів у цих пацієнтів певну роль відіграють і інші зрушення в системі гемостазу; До них відносяться пошкодження ендотелію і зниження його тромборезистентності через вплив цитокінів (фактора некрозу пухлини та ін.) І лейкоцитарних протеаз, гіперфібриногенемія і підвищення в'язкості плазми, активація тромбоцитів, зростання їх спонтанної агрегації і здатності зв'язуватися з фібриногеном і фібрином, підвищена інкорпорація тромбоцитів в фібринові згустки і тромби, що робить останні більш резистентними: до фібринолізу і т.д. [З.С. Баркаган, 1997, А.Н. Закарян, 2003; Y. Abe O.O ;, 2008]. У свою чергу система гемостазу впливає на ріст і метастазування пухлини. Так, утворення онкогенно-тромбогенного ембола і його затримка в мікроциркуляції залежать від функціонального стану: судинної стінки і тромбоцитів [Л.В; Любина, 1989; M.V. Donati, 1994; D, L. Ornstien, 1999; Y.Abe E.A., 2008].

За даними СІ. Чекалін і співавт. [1989], при раку шийки матки коагулююча активність плазми крові підвищена, фібриноліз загальмований, функціональна активність тромбоцитів без особливостей. У хворих на рак яєчників виявлені зрушення в гемостазі з ознаками внутрішньосудинного згортання крові - гіперфібриногенемія (зростання на 40%), різке (в 13 разів) збільшення вмісту ПДФ, зростання агрегаційної активності тромбоцитів, зокрема, - при раку яєчників [А.В . Маджуга і ін., 2001].

Оперативне втручання погіршує наявний комплекс розладів гемостазу у пацієток із злякисними новоутвореннями тіла матки, підвищує небезпеку розвитку тромботичних ускладнень після операції [А.В. Маджуга, 2001; Е.А.

Винокурова, 2008; Е.В. Соменова і ін., 2008]. Тромбози глибоких вен нижніх кінцівок, що є основним джерелом тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), розвиваються у 50-60% оперованих онкологічних хворих і протікають, як правило, бессимптомно [РЄ. Нодельсон, 1985; В.І Масліхова, А.В. Маджуга, 1992; В.В. Петрушкин, 2008].

1.3. Зміни у ланках гемостазу при хірургічному лікуванні з анестезіологічним забезпеченням.

При злоякісних пухлинах, як правило, проводяться тривалі операції. Тому тут поєднуються два серйозних фактора ризику розвитку тромбозу - онкопатологія та розширене оперативне втручання. Якщо при гінекологічних операціях з приводу доброякісних новоутворень частота венозних тромбозів становить 20-25%, то при онкогенікологічних захворюваннях цей ризик зростає до 60-65%, що більш ніж в 2 рази перевищує аналогічний показник в загальній хірургії [В.С. Савельєв, 1999]. ТЕЛА є провідною причиною летальності після гінекологічних операцій з приводу раку [Соменова і ін., 2008].

Підвищення внутрішньочеревного тиску при лапароскопічних оперативних втручаннях призводить до порушення серцевої діяльності, уповільнення артеріального кровотоку в органах черевної порожнини, компресії нижньої порожнистої вени і обмеження повернення з нижніх кінцівок, розширення венозних судин, що в своїй сукупності в тій чи іншій мірі підвищує ризик тромбоутворення [В І.П.. Стрекаловський і ін., 1998; В.І. Кулаков та ін., 2001; Г.Т. Каиров і ін., 2007]. Положення Тренделенбурга ще більше погіршує ситуацію, впливаючи на перерозподіл обсягів крові з урахуванням гравітаційних взаємодій, і знижує швидкість венозного відтоку від верхніх відділів тулуба, що також може стати однією з причин тромбоемболічних ускладнень [О.В. Лехова і ін., 2001; В.С. Горін та ін., 2004].

В післяопераційному періоді у хворих на рак тромбоемболічні ускладнення

виникають в 3-5 разів частіше, ніж у оперованих неонкологічних хворих. Хірургічні порожнинні операції, викликають значну активацію системи гемостазу і ДВЗ крові. Утворений при цьому фібрин затримується в судинах мікроциркуляції легень і інших органів, і в глибоких венах гомілки і стегна зі сповільненим при іммобілізації або гіподинамії в них кровотоком з утворенням кров'яних згустків / тромбів. Такі тромби становлять небезпеку виникнення ТЕЛА [М.В. Балуда, 2001].

Фактори, що призводять до виникнення тромбогеморагічних ускладнень можна умовно розділити на обумовлені станом хворого і пов'язані з оперативним втручанням. Оперативні втручання, активуючи систему гемостазу, підвищують ризик розвитку тромботичних ускладнень у післяопераційному періоді. Під час операції на згортаючу, антикоагулянтну і фібринолітичну системи крові впливає насамперед операційна травма, яка викликає загальну постагресивну реакцію, у тому числі порушення рівноваги в утворенні і розчиненні фібрину.

Операційна травма змінює гемостаз в результаті звільнення тромбoplastина, активаторів плазминогену, порушення судинної стінки і реакції симпатико-адреналової системи. Природною захисною реакцією організму в цих умовах є компенсаторна гіперкоагуляція. Дослідженнями ряду авторів доведено, що при операції зростають кількість і функціональна активність тромбоцитів, підвищується активність плазмених факторів згортання, збільшується рівень фібриногену і протромбіновий індекс, гіперкоагуляція підсилюється також у зв'язку зі зниженням антитромбінової активності і пригніченням фібринолізу. За даними Bergquist D. (1983) більше половини тромбозу глибоких вен виникає під час операції або перші 24 години, або протягом перших 3 діб. Найчастіше тромбоз відбувається у глибоких венах гомілки, ТГВ серйозно підвищує ризик розвитку в майбутньому ТЕЛА, що зводить нанівець успіхи хірургічного лікування. Публікація результатів NCEPOD у Великобританії дозволяє принаймні одержати уявлення про розміри проблеми. За отриманими даними, ТЕЛА була причиною 7% усіх летальних

ісходів у хірургічних хворих [3, 7, 28].

Система крові тісно зв'язана із системою кровообігу і її зміни під час операції і анестезіологічному забезпеченні оцінюється, як зміна об'єму і перерозподіл крові у судинному руслі. Оперативне втручання, викликаючи гемодинамічні зрушення в зв'язку з загальним характером впливу на судинну іннервацію, супроводжується зниженням об'єму циркулюючої крові, венозним стазом, зміною в'язкості крові, що сприяє виникненню ТЕУ. Одним з важливих факторів впливу на гемостаз під час операції є крововтрата. Зміни в агрегатному стані крові прямо пропорційні її розмірам. Крововтрата від 5 до 12 мл/кг при вихідних нормальних показниках не викликає серйозних порушень гемостазу [5, 13, 19].

Зміни в системі згортання крові, які виникають у післяопераційному періоді, містять у собі порушення концентрації факторів згортання, зниження концентрації інгібіторів коагуляції, збільшення активності тромбоцитів і уповільнення фібринолізу. Причина цих змін в післяопераційному періоді до кінця не ясна, але більшість авторів схильні вважати основними причинами є операційний стрес і біль. Ускладнення оперативного втручання, що порушують ауторегуляцію функцій, приводять до такої стимуляції або виснаження згортаючої, антикоагулянтної і фібринолітичної систем крові, коли настає дісеменоване внутрішньосудинне мікрозгортання крові з тромбозом і ішемією важливих органів або навпаки пригнічення тромбоутворення з розчиненням тромбів, що раніше утворилися і коагулопатичною кровотечею [8, 11, 16].

Агрегатний стан крові змінюється під впливом анестезіологічного забезпечення. Що стосується дії самих анестетиків під час анестезії на згортання крові, то впливають не стільки властивості анестетика, скільки ступінь пригнічення або порушення симпатико-адреналової активності, тому що катехоламіни підсилюють згортання крові [13, 48].

Епідуральна анестезія (ЕА) і аналгезія знижує прояви гіперкоагуляції і тим самим зменшує частоту тромбозів і тромбоемболій. Було доведено, що при, наприклад, ортопедичних втручаннях з використанням регіональної анестезії,

кількість тромбоемболічних ускладнень у порівнянні із загальним наркозом вірогідно знижується так, за даними Sorenson R.M. et al.(1992) післяопераційні венозні тромбози у хворих з переломами шийки стегна, оперованих під загальним наркозом, зустрічалися майже в 4 рази частіше, ніж у пацієнтів, оперованих з використанням регіональної (епідуральної або спинальної) анестезії. При цьому об'єм операційної крововтрати був приблизно однаковий в обох групах хворих. Сказане відноситься не тільки до ортопедичних операцій, але взагалі до хірургічних втручань. Наочним прикладом можуть служити реконструктивні операції на судинах нижніх кінцівок, де ризик оперативних втручань, пов'язаних із тромбозом або оклюзією судин при використанні ЕА знижується в 9 разів. Цей ефект пояснюють тим, що ЕА збільшує фібринолітичну активність, попереджаючи підвищення в післяопераційному періоді концентрації активатора плазминогену. До того ж попадання місцевих анестетиків у кровообіг під час анестезії пригнічує агрегацію тромбоцитів. Ніколаєв Е.К. із співавт (1995) виявив, що судинні ефекти спинальної анестезії зв'язані із симпатичною блокадою, поліпшують реологію та капілярний кровообіг і приводять до уповільнення протромбіназо- і тромбоутворення по показниках електрокоагулографії. L. Fleisher(1994) вказує, що симпатична блокада в результаті ЕА продовжувала час згортання крові, блокувала викид катехоламінів при збільшенні активності антитромбіну III і викиду в кров гепарину [45, 34].

Крім того, ЕА збільшує кровообіг нижніх кінцівок – саме тієї області, яка є найбільш небезпечною з погляду тромбоутворення. Так використання ЕА для післяопераційної аналгезії порівнювалося з внутрішньовенним введенням морфіну після гістеректомії. У групі хворих з ЕА відзначено збільшення кровообігу в судинах гомілки в середньому на 64%, крім того, ЕА підсилювала фібриноліз. Що може бути ще одним важливим фактором профілактики ТГВ. Незважаючи на різноманіття досліджень впливу ЕА на систему гемостазу, єдиної думки по цьому питанню не склалося, так Bew S.A. (2001). Вивчаючи вплив ЕА на фібриноліз і агрегацію тромбоцитів у групі хворих при

реконструктивних операціях на судинах нижніх кінцівок, не одержав достовірних розбіжностей показників гемостазу в пацієнтів, оперованих під загальною або сочетаною (загальна та епідуральна) анестезією. Цей же автор вважає, що раніше описані позитивні ефекти ЕА на систему гемостазу навряд чи зв'язані з впливом на фібриноліз і агрегацію тромбоцитів. [33, 27].

Таким чином, доступні літературні джерела свідчать, що ЕА місцевими анестетиками регулює коагуляційний гемостаз шляхом активації декількох механізмів: блокада симпатичної іннервації, зниження гіперкоагуляції і шляхом гіпокоагуляції дії місцевого анестетика, який попав у системний кровообіг. Використання ЕА при оперативному лікуванні хворих, безумовно, набагато знижує ризик розвитку післяопераційних ТЕУ, однак, дотепер залишається неясним чи досить використання інтраопераційної ЕА для запобігання тромбоутворення або необхідно пролонговане знеболення в ранньому післяопераційному періоді. Також залишається неясним чи є вище перераховані ефекти перевагою регіонарної анестезії або використання регіонарних методів знижує агресивні прояви загального знеболювання, що визначає необхідність подальшого вивчення проблеми [33, 45].

1.4. Методи профілактики тромботичних ускладнень на післяопераційному етапі.

Для запобігання післяопераційного венозного тромбозу запропоновані різні фізичні (механічні) і фармакологічні засоби. Багато авторів [Л.А. Озоліні, 2000; Л.В. Адамян, 2001; Е.В. Грякалова, 2005] використовують в цих цілях прямі антикоагулянти, такі як гепарин, низькомолекулярні гепарини, віддаючи перевагу останнім. Інші застосовують дезагреганти (наприклад, курантил, трентал) [В.Г. Бреусенко, 2000; І.С. Сидорова та ін., 2005], препарати, що володіють антигіпоксичні і стресопротекторну властивостями (бемітил, пірацетам) [С.С. Стебунов, 2000], препарати системної ензимотерапії (вобензим, флогензім) [М.А. Репіна, 2005].

З огляду на поліетиологічність тромбогенезу, під профілактикою післяопераційних тромбозів і емболії варто розуміти низку заходів, спрямованих на нормалізацію гемостазу взагалі і системи регуляції агрегатного стану крові, зокрема відповідно до сучасних уявлень про механізму тромбоутворення профілактика тромбозу і емболії повинна здійснюватись 3 шляхами:

1. Уповільнення згортання крові (антикоагулянти);
2. Активація фібринолітичної системи крові (активатор фібринолізу);
3. Гальмування адгезивно – агрегаційної активності тромбоцитів (інгібітори функції тромбоцитів);

Профілактичні заходи повинні бути простими для повсякденного виконання, розумно безпечними і не занадто дорогими для пацієнтів. При цьому допускається, що їх надійність не обов'язково повинна гарантувати 100% ступінь ефективності, але їхнє застосування в повному обсязі повинне обумовлювати доказове зниження рівня гострого венозного тромбозу і ТЕЛА у пацієнтів різних рандомізованих груп [10, 16].

Існує безліч методик профілактики. Серед них можна виділити:

- Фізичні (механічні);
- Фармакологічні;

До першої групи відносяться різні засоби прискорення венозного кровообігу, які дозволяють усунути один з найважливіших факторів тромбоутворення – застій крові у венах нижніх кінцівок:

- ❖ Рання активізація пацієнтів на післяопераційному етапі;
- ❖ Еластичне бинтування нижніх кінцівок та компресійна білизна;
- ❖ Пневматична компресія;
- ❖ Електростимуляція м'язів гомілки;
- ❖ Гімнастичні вправи для ніг;
- ❖ Масаж ікр.

Проте більшість дослідників вважає, що хоча фізичні методи і сприяють поліпшенню венозного кровообігу в нижніх кінцівках, але ефективні вони лише

в комплексі зі спеціальними медикаментозним впливом, спрямованим на запобігання внутрішньосудинного тромбоутворення. Це особливо відноситься до хворих з підвищеним ризиком розвитку тромбів. Профілактичну роль можуть зіграти також забезпечення гідратації, використання гемодилуції при поліцитемії, лікування дихальної та циркуляторної недостатності.

Фармакологічні засоби, використовувані з метою профілактики ТГВ, включають:

- ❖ Дезагреганти (аспірин, діпірідамо́л, тиклопідин, клопідогрель);
- ❖ Антикоагулянти;
- ❖ Засоби, поліпшуючі реологічні властивості крові (пентоксіфілін, декстрини);

Найбільш патогенетично обґрунтованими вважається своєчасне застосування антикоагулянтів. Прямі антикоагулянти представлені звичайним гепарином і низькомолекулярними гепаринами (НМГ). Непрямі – антагоністи вітаміну К (варфарин, неодикумарин, фенілін) [27, 46, 15].

У першу чергу варто згадати застосування малих доз гепарину. Профілактика за допомогою цього метода ефективна при операціях з середнім і високим ступенем тромбонебезпеки. Важливою умовою успішного проведення гепаринотерапії є вибір адекватної дози препарату. В даний час майже усі використовувані способи гепаринопрофілактики післяопераційних тромбозів, засновані на підшкірному введенні малих доз гепарину. Вважається, що ефективність гепаринопрофілактики малими дозами досить висока. Численними дослідженнями встановлено, що зниження ТГВ відбувається в середньому на 50-70% у таких групах хворих, як ортопедичні, урологічні, загально хірургічні. При цьому знижується не тільки кількість ТГВ, але і частота ТЕЛА з загальним зниженням летальності. Вважається, що застосування цього типу профілактики приводить до збереження принаймні 6 життів на кожну 1000 хірургічних хворих різного профілю [2, 14].

В даний час рекомендована доза звичайного гепарина – 5000 ОД підшкірно через 8-12 годин. Вважається, що 8 годинний режим застосування більш ефективний, чим 12 годинний, без збільшення побічних ефектів. Дослідження

останніх років показали, що НФГ має досить істотні недоліки: низька біодоступність (не перевищують 29% при підшкірному введенні), непередбачений антикоагулянтний ефект, гепариніндукована тромбоцитопенія. Крім того, для досягнення оптимальної дії гепарину необхідна внутрішньовенна інфузія препарату з підбором доз під контролем активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ), що значно ускладнює лікування і збільшує затрати, знижує якість життя пацієнта. Варто мати на увазі, що при застосуванні НФГ існує підвищений ризик геморагічних ускладнень і гематом, летальність в результаті серйозних кровотеч не змінюється [18, 20].

Доказові успіхи профілактики гострого венозного тромбозу і ТЕЛА в клініці в даний час зв'язують із широким використанням низькомолекулярних гепаринів. НМГ – препарати коротко ланцюгових мукополісахаридів з молекулярною масою 4000 – 7000 дальтон. На відміну від нефракційованого, низькомолекулярні гепарини мають антитромботичну дію, переважно блокуючи фактор Ха, а не Па. Антитромботична активність гепарину і ступень впливу препарату на згортання крові залежить від того, які полісахариди входять у його складі. Гепарини, що мають дуже короткі полісахаридні ланцюги і дуже низьку молекулярну масу, не дають антитромботичного ефекту. Гепарини, що мають полісахаридні ланцюги довжиною більше 18 цукрових одиниць і молекулярну масу більше 5400 дальтон, блокують тромбін (Па фактор), що збільшує небезпеку кровотеч. При довжині полісахаридних ланцюгів від 8 до 18 цукрових одиниць, препарати в основному блокують фактор Ха, тобто виявляють антитромботичну активність при мінімальному ризику розвитку кровотечі. Головна перевага НМГ – їх здатність гальмувати згортання крові на більш високому ступені (на рівні Ха фактора, а не Па) і не зменшувати утворення тромбіну [18, 20].

У міжнародній клінічній практиці НМГ віддають перевагу, тому що численні дослідження показали, що ці препарати дають гарний профілактичний ефект, застосовувати їх зручніше, а кількість геморагічних ускладнень менше. В останні роки проведена велика кількість порівняльних досліджень по оцінці

ефективності, безпеки і зручності клінічного використання НФГ і НМГ. Установлено, що НМГ мають більшу біодоступність (більше ніж у 3 рази) при підшкірному введенні, чим НФГ. Період напіввиведення в 2-4 рази більше у НМГ, що сприяє подовженню терміну дії препарату. У зв'язку з цим препарати НМГ можна вводити 2-3 рази на добу. Розходження у фармакокінетиці пояснюють меншою схильністю НМГ зв'язуватися з білками плазми, таким як багатий гістидином глікопротеїн, тромбоцитарний фактор, фібронектин, фактор Віллебранда й ін. [19, 21].

Препарати НФГ застосовують внутрішньовенно, у виді інфузій, підшкірно, внутрішньом'язово. НМГ вводять підшкірно, внутрим'язово, а деякі препарати перорально. До переваг НМГ відноситься менша імовірність розвитку тромбоцитопенії. Можливо, у значній мірі з цим пов'язаний той факт, що при використанні НМГ спостерігається менший відсоток геморагічних ускладнень на основі цих закономірностей застосування НМГ не має потреби в ретельному лабораторному контролі, як при лікуванні НФГ. Принципове значення має та обставина, що лікування НМГ може бути тривалим і здійснюватися не тільки в стаціонарі, але й в амбулаторії.

В Україні зареєстровані і застосовуються в клінічній практиці такі препарати НМГ, як Фраксипарин (надропарин), Фрагмин (дальтепарин), Клексан (еноксапарин), Цибор (беміпарин). Після рекомендованих профілактичних доз цибору анти Ха активність визначається в плазмі через 24 години після його застосування. Крім того, біодоступність цього препарату в людини перевищує 90%, у той час як для звичайного гепарину вона досягає лише 29%. У профілактичних цілях цілком достатньо однієї підшкірної ін'єкції цибору в дозі 2500 ОД (помірний ризик тромбоемболічних ускладнень) або 3500 ОД мг (високий ризик) [17].

У роботах останніх років автори прийшли до одностайної думки, що профілактику варто починати до операції у всіх групах хворих, тому що приблизно в половині випадків ТГВ починає формуватися вже на операційному столі. Перша доза НМГ повинна бути призначена за 2 години до хірургічного

втручання. Початок призначення НМГ може бути таким же, або за 12 годин до операції, коли бажано мати «сухе» операційне поле. В ургентній хірургії, а також у випадках небезпеки інтраопераційної кровотечі, гепаринопрофілактика може починатися після завершення хірургічного втручання, але не пізніше ніж через 12 годин. Ряд авторів вважають, що під час операції в таких випадках доцільне використання низькомолекулярних декстринів і засобів прискорення венозного кровообігу. Антикоагулянти після операції варто призначити профілактично протягом не менш 7-10 днів, їхнє застосування необхідне аж до повної мобілізації пацієнта. Профілактичне застосування НФГ і НМГ закінчують без призначення непрямих антикоагулянтів [35, 19].

Скорочення терміну постільного режиму після різних хірургічних втручань – один з діючих способів запобігання венозного застою. З цих позицій анестезіологічне забезпечення операцій і характер самого втручання повинні передбачати можливість активації пацієнта через декілька годин після його завершення. На думку деякого з дослідників одночасне застосування ЕА або спинальної анестезії з іншими профілактичними мірами є, мабуть, одним з досить ефективних способів запобігання післяопераційних ускладнень. Разом з тим такий спосіб має небезпеку розвитку спинальної чи епідуральної гематоми. От чому в таких випадках необхідно дотримуватись наступних правил:

- 1) Варто відкласти застосування антикоагулянтів при травматичній спинальній/епідуральній пункції;
- 2) Необхідно забрати, якщо можливо, епідуральний катетер до призначення антикоагулянтів;
- 3) Спинальна пункція можлива тільки через 10-12 годин після початкової дози НМГ;
- 4) Якщо катетер залишився на місці, його видаляють через 10-12 годин після останньої дози НМГ і за 2 години до наступної;
- 5) Слід бути обережними при застосуванні НПВС на фоні використання НМГ і регіонарної анестезії [46, 53].

Іншим варіантом при необхідності тривалого проведення профілактики

може бути перехід до застосування непрямих антикоагулянтів (варфарин, неодикумарин). Застосування варфарина супроводжується утворенням неактивних попередників вітаміну К і ряду інших факторів згортання. У ряді досліджень доведено, що цей препарат ефективний у профілактиці ТГВ. Рекомендований протромбіновий індекс – у 2-3 рази більше норми. Проблеми застосування очевидні: необхідність лабораторного контролю, крім того, оральне призначення може бути проблематичним у безпосередньо післяопераційному періоді. У той же час більш віддалений термін при необхідності тривалої профілактики, їх призначення цілком оправдане. [53, 47].

Використання з профілактичною метою дезагрегантів, зокрема аспірин і діпірідамолу, супроводжується зниженням частоти ТГВ і ТЕЛА. Однак аспірин, що досить корисний для запобігання артеріального ретромбозу, у попередженні розвитку ТГВ значно уступає по ефективності антикоагулянтам і навіть еластичній компресії.

Таким чином незважаючи на удосконалення оперативної техніки і способів гемостазу, а також широкого спектра профілактичних засобів, кровотечі і тромбоемболії зберігаються в повсякденній гінекологічній практиці, обтяжують перебіг післяопераційного періоду або є причиною смерті. Профілактичні міри, які застосовуються у теперішній час, не дозволяють у 100% випадків виключити формування тромбозу в глибоких венах нижніх кінцівок. Однак при їх використанні реально мінімізувати частоту тромботичних ускладнень. Призначення превентивних засобів варто співвідносити з реальною оцінкою ризику ТЕУ: чим вище ризик цих ускладнень з погляду патофізіології тромбогенезу і служить мотивацією до пошуку більш сучасних фармакологічних препаратів і профілактичних комплексних засобів [47, 19, 26].

Суть неспецифічної профілактики тромбоемболічних ускладнень зводиться до зняття страху перед операцією, регулювання сну, серцево-судинної діяльності, функції органів дихання, корекції водно-електролітного балансу, стабілізації гемодинаміки. До операції необхідно проводити дослідження коагулограми, виявляти захворювання вен нижніх кінцівок і визначити

показання до призначення еластичних бандажів для нижніх кінцівок.

Не менш значимо вибір анестезіологічного забезпечення. Перевага у регіонарних методик анестезії перед загальною анестезією, регіонарні методики в 4 рази зменшують ризик розвитку ТГВ у порівнянні з інтубаційним наркозом з міорелаксацією. Інтраопераційно повинно зберігатись нормоволемія, нормакапнія, нормоксія, нормотензія. З боку хірурга повинна використовуватись щадна оперативна техніка.

Розділ 2

Матеріали та методи дослідження

2.1. Клінічна характеристика хворих, що спостерігались.

Здійснено комплексне динамічне дослідження стану системи гемостазу при хірургічному лікуванні (екстирпація матки) 30 хворих. З них 17 пацієнтів мали рак шийки матки, 13 хворих – рак тіла матки. Усім виконано екстирпацію матки з додатками, та розподілили на дві групи: 1 – основна група, до неї увійшло 15 пацієток (8 хворих на рак шийки матки та 7 хворих на рак тіла матки), яким екстирпацію матки виконували під загальною анестезією з ІВЛ. З метою тромбопрофілактики перед операцією за 12 годин та післяопераційному періоді п/ш вводили бемипарин 3500 ОД 1р./добу протягом 7 днів. 2 - група порівняння, до неї увійшло 15 пацієток (7 хворих з раком шийки матки та 8 хворих на рак тіла матки), яким екстирпацію матки виконували під загальною анестезією з ІВЛ. З метою тромбопрофілактики перед операцією за 12 годин та післяопераційному періоді п/ш вводили еноксапарин 40мг 1р./добу протягом 7 днів. Та контрольна група — 30 практично здорових жінок віку 18-45 років, які проходять за програмою допоміжних репродуктивних технологій при безплідді, яке обумовлене чоловічим фактором.

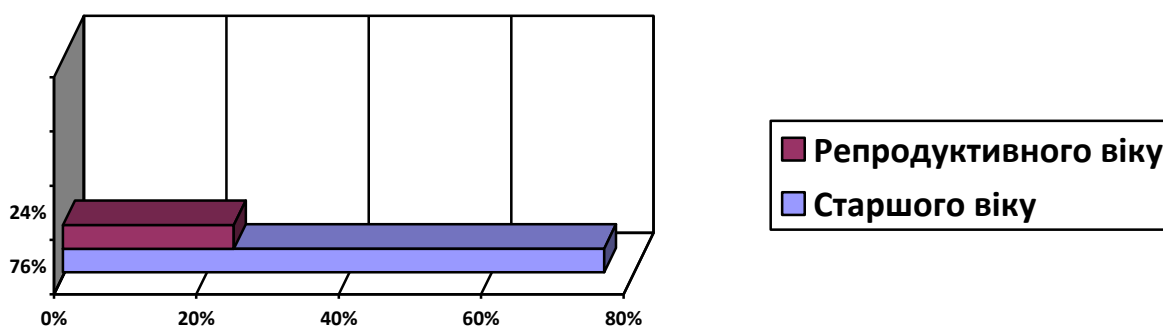
Хворі були госпіталізовані в Університетську клініку ОНМедУ у період з 2016 – 2017 рр. для проведення планового хірургічного втручання (екстирпація матки з придатками). Діагнози рак шийки та тіла матки – були встановлені на підставі комплексного обстеження, що включало загальноклінічне, спеціальне гінекологічне дослідження, загально клінічні лабораторні методи визначення стану пацієток та попереднє фракційне лікувально діагностичне вишкрібання слизової оболонки матки, ультразвукове дослідження органів малого тазу.

Систему згортання крові досліджено за допомогою рутинного гемостазіологічного дослідження з використанням методів, які традиційно характеризують основні ланки системи гемостазу (Кількість тромбоцитів, час

згортання крові, АЧТЧ, протромбіновий час, протромбіновий індекс, кількість фібриногену, міжнародне нормалізоване відношення МНВ). Одночасно застосовувався новий інструментально – діагностичний метод – низькочастотна вібраційна п'єзоелектрична тромбоеластографія (НПТЕГ). Дослідження проводились до операції і після операції на 1, 3, 7 добу.

Для порівняння результатів аналогічні дослідження системи гемостазу були проведені у 30 практично здорових жінок віку 18-45 років, які проходять за програмою допоміжних репродуктивних технологій при безплідді, обумовленим чоловічим фактором.

Серед пацієнок, яким було діагностовано рак тіла матки (13 жінок), переважали пацієнтки старшого віку (**Мал. 1.1.**) Середній вік пацієнок цієї групи склав $56 \pm 5,2$ років ($p > 0,05$).



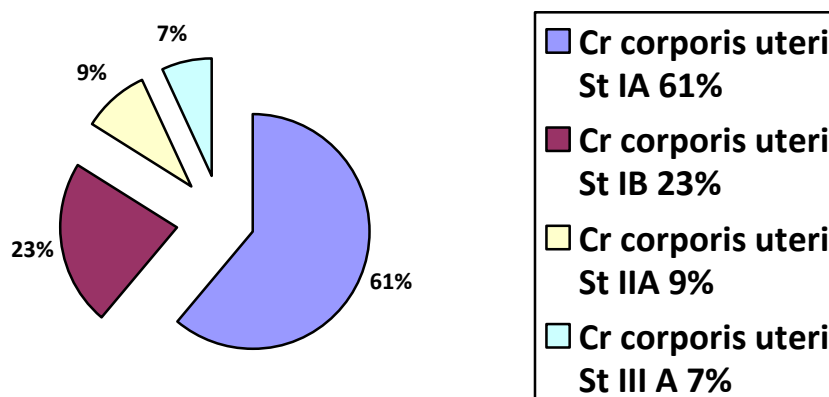
Мал. 1.1 Розподіл хворих на рак тіла матки за віком

Пацієнок репродуктивного віку (35-49 років) було лише 3 (24%), старого віку (50-76 роки) – 10 жінок (76%).

У цій групі переважали мешканки міста (12 жінок – 92%), лише 1 сільська мешканка (7%). Усі пацієнтки відмітили початок менструацій у віці від 12 до 14 років (13 пацієнок – 100%), у 12 років це було 3 жінок (24%), у 13 років – 8 жінок (61%), у 14 років – 2 жінки (15%).

Патогномонічним проявом раку тіла матки були кровотечі, на які скаржились усі жінки (13 жінок – 100%). Частою скаргою був і біль у низу живота (11 жінок – 84%). Швидкий ріст пухлини відмічався лише в 1 випадку (7%).

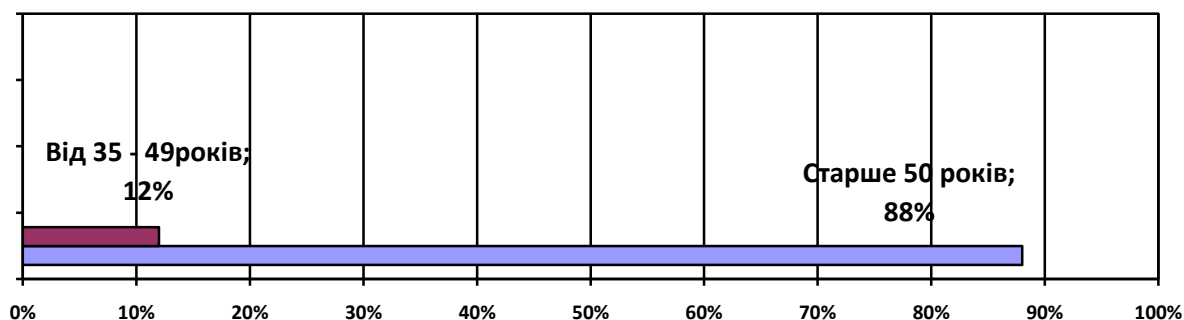
Доопераційне студіювання раку тіла матки продемонструвало наступну частоту (**Мал. 1.2.**):



Екстрагенітальна патологія у пацієток цієї групи була різноманітною. Переважала серцево-судинна патологія, серед якої визначалась насамперед гіпертонічна хвороба – 69% (9 жінок) та ішемічна хвороба серця – 31% (4 жінки), з яких у 2-х мала місце стенокардія. Значно рідше діагностувався атеросклеротичний кардіосклероз – 7% (1 жінка). Однак у зазначеній групі частіше відмічалась варикозна хвороба – 4 жінки (30%). Ожиріння – 4 жінки (30%), цукровий діабет – 2 жінки (15%).

Як видно з наведених даних більшість пацієнтів мали два або більше супутні захворювання. Дана обставина має важливе значення, оскільки важкі супутні захворювання вже самі по собі небезпечні для життя хворої, а майбутня важка операційна травма потребує ретельної передопераційної підготовки і корекції порушених функцій життєво-важливих органів і систем у післяопераційному періоді. У 100% (13 жінок) випадків хворим цієї групи здійснена екстирпація матки з придатками.

Із загальної кількості пацієток, яким діагностували рак шийки матки (17 хворих) середній вік становив $51 \pm 6,6$ років, при цьому 88% (15 жінок) були старшого віку старше 50 років, а 12 % (2 жінки) – пізнього репродуктивного віку (35-49 років). (**Мал. 1.3.**)

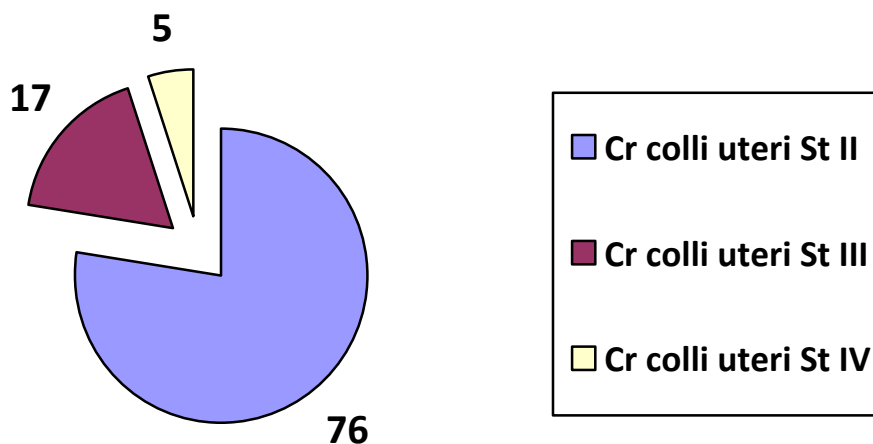


Мал. 1.3. розподіл обстежених пацієнок на рак шийки матки за віком

Переважає більшість пацієнок були мешканками міста (14 жінок – 82%) і 3 жінки (18%) мешкали у селах. Особливості гінекологічного анамнезу обстежених жінок свідчить про те, що середній вік встановлення менархе склав – $12,6 \pm 2,3$ років. Усі пацієнтки відмітили початок менструацій у віці від 12 до 14 років (17 пацієнок – 100%), у 12 років це було 4 жінок (23%), у 13 років - 9 жінок (52%), у 14 років – 4 жінки (23%).

Типовими скаргами під час госпіталізації до гінекологічного відділення пацієнок, які мали рак шийки матки мажуча кровотеча – 14 жінок (82%), та біль - 3 жінки (18%). Структура соматичних захворювань була представлена переважно серцево-судинною патологією, серед якої маніфестувала гіпертонічна хвороба – 9 жінок (52%) та міокардіодистрофія – 2 жінки 11%. Друге місце в структурі екстрагенітальних захворювань належить ожирінню – 5 жінок (29%). Хронічна анемія внаслідок тривалих кровотеч у 10 жінок (58%).

Доопераційне студювання раку шийки матки продемонструвало наступну частоту (**Мал. 1.4.**):



Мал. 1.4 Стадіювання раку шийки матки

Усі хворі, що надійшли на планову екстирпацію матки, одержували передопераційну підготовку. У 100% (17 жінок) випадків хворим цієї групи здійснена екстирпація матки з придатками. Всі оперативні втручання виконувались під тотальним внутрішньо венним наркозом з інтубацією трахеї та тотальною міорелаксацією атракуріомом.

Контрольну групу склали 30 практично здорових жінок віку 18-45 років, які проходять за програмою допоміжних репродуктивних технологій при безплідді, яке обумовлене чоловічим фактором. Усі 30 (100%) мешканки міста, середній вік склав $28,3 \pm 6,5$ років. Вік встановлення менархе у межах від 12 – 14 років – 30 пацієток (100%).

2.2. Клініко – лабораторні дослідження

Доопераційне обстеження хворих на рак жіночої репродуктивної системи, полягало у визначенні скарг пацієток, аналізу анамнестичних даних, системному клінічному обстеженні.

З інструментальних додаткових методів обстеження застосовувалися: електрокардіографія, УЗД серця, УЗД органів малого тазу, комп'ютерна томографія органів малого тазу з контрастом, фракційне лікувально – діагностичне вишкрібання слизової оболонки матки, дуплексне ультразвукове сканування вен нижніх кінцівок. Артеріальний тиск вимірювали по методу

Короткова.

Лабораторні дослідження включали клінічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, визначення рівня цукру, рівень загального, прямого й непрямого білірубіну, сечовина, креатинин, загальний білок, трансамінази, електроліти крові.

2.3. Методи дослідження системи гемостазу

Комплекс методик для обстеження хворих за показаником інформативності та простоти виконання методів, можливості їх застосування в умовах установ практичної охорони здоров'я, мінімальної втрати крові на дослідження. Дослідження проводилися в динаміці: до операції зранку та на 1, 3, 7 добу післяопераційного періоду. З огляду на фактор «мозаїчності» судинного русла збір крові для досліджень здійснювався в один і той же час за стандартною методикою з кубітальної вени пацієнток. Усі дослідження здійснювалися за строгим дотриманням прийнятих у коагулографії вимог щодо техніки забору крові, її стабілізації, центрифугування й обробки лабораторного посуду. Годинний інтервал між забором крові і початком дослідження залишався постійною величиною.

Методи дослідження первинного гемостазу:

1. Для оцінки тромбоцитарного компоненту гемостазу визначали кількість тромбоцитів у периферичній венозній крові методом фазово-контрастного мікроскопіювання у камері Горяєва, кількість тромбоцитів у контрольній групі дорівнювала $294 \pm 10,4 \cdot 10^9 / \text{л}$ ($M \pm m$).

Методи дослідження коагуляційного гемостазу:

1. Визначення протромбінового індексу плазми (по А.Квіку, у модифікації Тоголукова). У нашому дослідженні використовувався тромбопластин активністю 17 сек., з обов'язковим контролем його активності на змішаних зразках нормальної плазми. Протромбіновий індекс плазми (ППІ) визначали по формулі: $\text{ППІ у \%} = A : B \times 100$, де А –

- протромбіновий час плазми здорової людини, В – протромбіновий час досліджуваної плазми. Показник у контрольній групі склав $92 \pm 3,2$ (M \pm m).
2. Кількісне визначення фібриногену в плазмі робили ваговим методом . У контрольній групі цей показник склав $3,1 \pm 0,5$ г/л (M \pm m).
 3. Активованій частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ) це високостандартизована коагуляційна проба, чуттєва тільки до плазмених дефектів згортання, особливо до дефіциту XII, XI, IX і VIII факторів, а також до надлишку в плазмі антикоагулянтів. У контрольній групі норма $41,33 \pm 1,4$ сек. (M \pm m).
 4. Кінцевий етап згортання оцінювали на підставі визначення тромбінового часу (ТЧ) у секундах. Цей тест полягав у визначенні часу згортання під впливом тромбіну цитратної або оксалатної плазми зі стандартизованою на нормальній плазмі активністю, що містить 6 МЕ тромбіну/мл. ТЧ у нормі (контрольна група) дорівнює $25,6 \pm 0,76$ сек (M \pm m).

2.3.1. Застосування Низькочастотного вібраційного п'єзоелектричного тромбеластографу для дослідження гемостазу.

Для проведення хронометричних і амплітудних констант гемокоагуляції ми паралельно застосували метод низькочастотної вібраційної п'єзоелектричної тромбеластографії (НПТЕГ) за допомогою аналізатора реологічних властивостей крові, портативного АРП – 01 «Меднорд». (Мал. 2.1.)



Мал. 2.1. АРП – 01 «Меднорд»

Аналізатор призначений для дослідження реологічних характеристик крові, контролю та реєстрації самих незначних змін агрегатного стану крові або плазми в процесі їх згортання, обчислення амплітудних і хронометричних констант, визначення інтенсивності процесів, що характеризують основні етапи гемокоагуляції і фібринолізу [10, 11].

Апарат забезпечує реєстрацію зміни опору досліджуваного середовища коливань голки, закріпленої на п'єзоелектричному датчику (ПЕД) в діапазоні від 0 до $(950 + -50)$ відносних одиниць, протягом установленого часу дослідження (хв). Відносна похибка реєстрації не більше 5%. Робочий об'єм знімного склянки для досліджуваної рідини (кювети) складає 0,5 мл. Температура контрольованої проби крові підтримується в термостаті в інтервалі $37 +, - 0,5$ град. С. Час реєстрації процесів гемокоагуляції, ретракції і спонтанного лізису згустку крові встановлюється користувачем і становить не більше 60 хв. Резонансна частота коливання голки датчика в корпусі на повітрі складає $2670 +, - 150$ Гц. Комплекс забезпечує висновок на екран комп'ютера графіка зміни опору досліджуваного середовища коливань голки датчика ПЕД, а також наступних показників дослідження:

A0 - початковий показник агрегатного стану крові в момент часу t_0 .

A1 - амплітуда контактної фази коагуляції

t1 - час контактної фази коагуляції

ІКК - інтенсивність контактної фази коагуляції = $(a1 - a0) / t1$

КТА - константа тромбінової активності = $100 / (t2 - t1)$

A3 (визначається при зміні кута нахилу)

ЧЗК - Час згортання крові (t3)

ІКД - інтенсивність коагуляційного драйву (Інтенсивність утворення згустку) = $(a3 - a0) / t3$

АПЗ - Амплітуда полімеризації згустку - A4

ЧПЗ - час полімеризації згустку ($t4 = t3 + 10\text{хв}$)

ІПЗ - інтенсивність полімеризації згустку = $(a4 - a3) / 10$

МА - максимальна амплітуда згустку (фібрин-тромбоцитарна константа крові)

T - час формування фібрин - тромбоцитарної структури згустку

t5 = T (МА) час тотального згортання крові)

ІТЗК - інтенсивність тотального згортання крові = $(A5 - A1) / T5$

A6- амплітуда в точці відповідної t6 $t6 = t5 + 10\text{хв}$.

ІРЛЗ (F) - інтенсивність ретракції і лізису згустку

(Показник Літичної активності) = $100 * [MA (A6 - A1) / MA] (\%)$

Конструкція комплексу передбачає використання його в настільному варіанті. Комплекс складається з функціональних блоків: Блоку Реєстратора (Апарату) і Блоку управління (персонального комп'ютера (ПК), з'єднаних USB-кабелем.

ПК повинен забезпечувати мінімальну необхідну апаратну конфігурацію: Процесор Intel або сумісний ПК з тактовою частотою не нижче 1 ГГц, наявність вбудованої оперативної пам'яті об'ємом не менше 512 Мбайт, операційна система від фірми Microsoft (Windows 98, WindowsXP, WindowsVista), наявність високошвидкісного порту USB2.0 для підключення апарату, монітор з мінімальним дозволом 1024 x 600 крапок, ПО для підключення принтера.

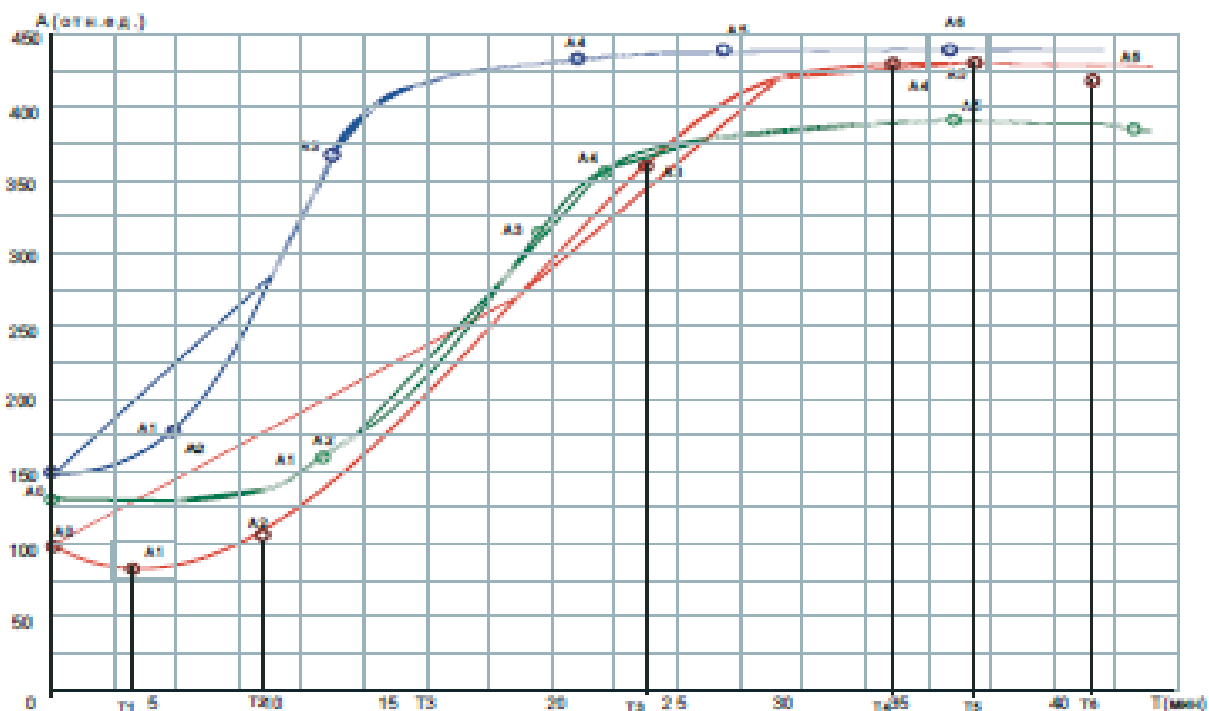
Принцип дії апарату заснований на реєстрації зміни опору досліджуваної

середовища резонансним коливанням голки-резонатора, закріпленої на п'єзоелектричному елементі і опущеною в кювету з кров'ю пацієнта (досліджуваної рідиною). Частота коливань голки в повітрі і в рідині підтримується рівними автоматично. Корисним сигналом є різниця амплітуд коливання голки в повітрі і в рідині. управління електромеханічного трактом здійснює вимірювальна схема апарату, а всі обчислення, висновок графіків і параметрів досліджень, а також управління роботою комплексу виконує ПК, який використовує спеціалізовану комп'ютерну програму «ІКС гемо- 3».

Апарат АРП-01М «МЕДНОРД» з базовою версією програми «ІКС «Гемо- 3» дозволяє отримати запис однієї проби крові (плазми), для чого потрібно рівно 1,5 мл крові. Для роботи в багатоканальному режимі використовується програма «ІКС« гемо- 3М ». Комплекс допускає роботу з нестабілізованою кров'ю. Взяття крові повинно проводитися в безпосередній близькості від апарату. Кров для дослідження береться з великої вени сухою голкою великого діаметру (не менше 1 мм). Час між забором крові і початком дослідження процесу не повинно перевищувати 5 секунд.

Реєстрація процесів гемокоагуляції, ретракції і спонтанного лізису згустку крові здійснюється в реальному масштабі часу з виведенням графіка і показників дослідження на екрані ПК. Інформація про проведений дослід зберігається в базі даних ПК з даного пацієнту.

Побудова графіка змін агрегатного стану крові виконується в системі координат, де по осі абсцис відбивається час дослідження в хвилинах від 0 до 60 (90), а по осі ординат амплітуда в відносних одиницях від 0 до 1000 відн. од. Амплітуда в кожній точці визначається: $A_i = U(x, y)$ де U - напруга з вимірювальної схеми в відносних одиницях. (Мал. 1.6.)



Мал. 2.2. Графіки агрегатного стану крові груп добровольців

Базовий часовий інтервал для визначення основних (алгоритмічних) точок графіка і розрахунку параметрів дослідження реологічних властивостей крові становить 1 (одну) хвилину.

(Мал. 2.3.) A_0 - початкове значення амплітуди в момент часу t_0 , в о.е. ;

t_1 - період реакції (час від початку дослідження до досягнення максимального зниження амплітуди НПТЕГ - A_1 , в хв;

A_1 - max зниження амплітуди за час « t_1 » (період реакції), в о.е. ; t_2 - час досягнення амплітуди A_2 НПТЕГ, в хв

A_2 - збільшення амплітуди НПТЕГ на 100 в.о. ($A_2 - A_1$), в о.е. ; t_3 - час згортання крові (точка «желирования»), визначається автоматично при зміні tg кута нахилу кривої на 50%, в хв;

A_3 - величина амплітуди НПТЕГ в точці «желирования», в о.е. ;

A_4 - значення амплітуди НПТЕГ через 10 хвилин після досягнення точки

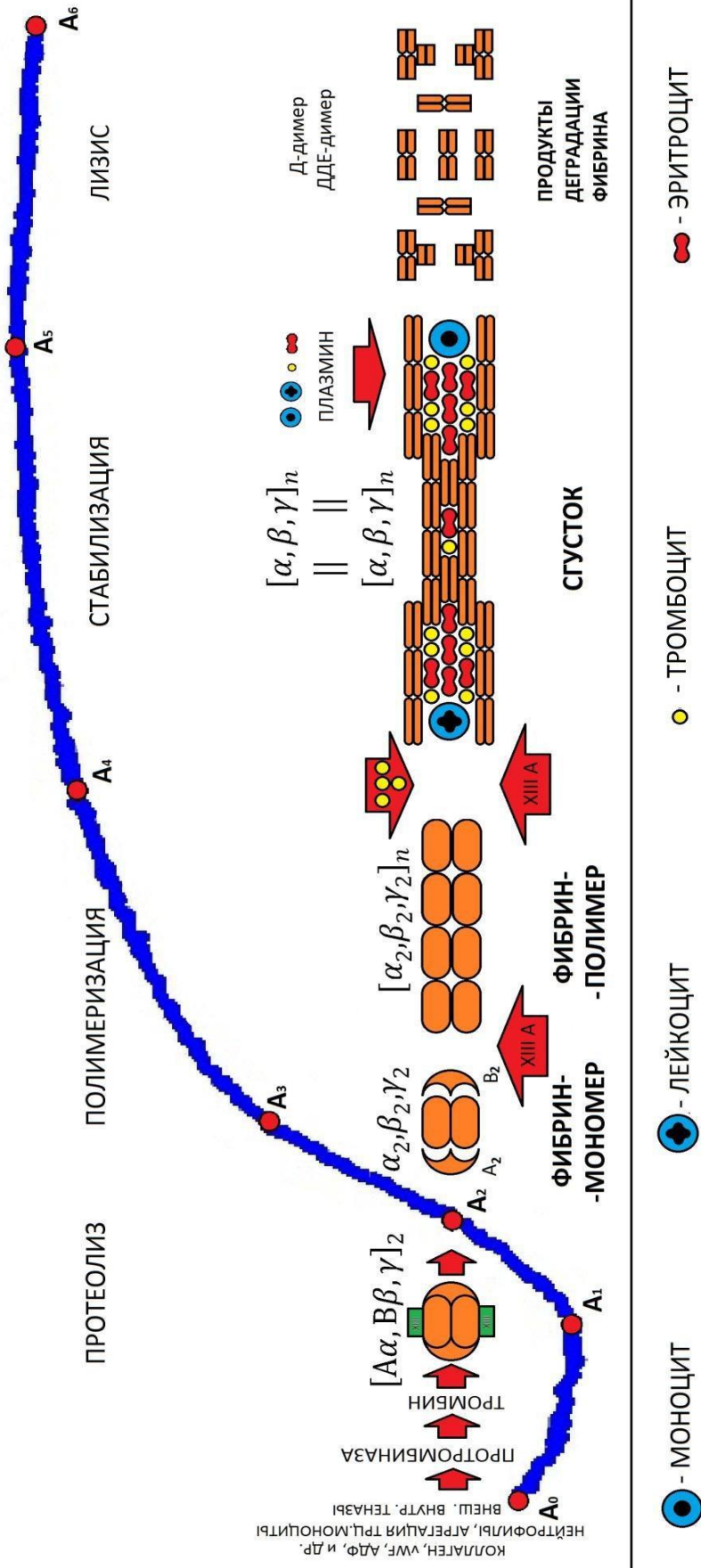


Рис. 6. Этапы формирования гемостатического потенциала крови

Мал. 2.3. Этапы формування гемостатичного потенціалу крові.

«желирования», в о. е. ;

t_5 - час досягнення максимальної амплітуди НПТЕГ (A_5) (час формування фібрин-тромбоцитарної структури згустку), в хв.

A_6 - значення амплітуди НПТЕГ через 10 хвилин після досягнення максимальної амплітуди, у в.о.

Комп'ютерна програма «ІКС гемо- 3» апаратно-програмного комплексу АРП-01М «Меднорд» автоматично виконує розрахунок аналізованих параметрів:

ІКК - інтенсивність контактної коагуляції, визначається як частка від ділення різниці амплітуд ($A_0 - A_1$) на період реакції « t_1 ».

Референтні величини умовно здорових обстежуваних ($n = 82$):

ІКК [SQ; UQ] = 26 [10; 36] в.о.

$t_1 = 0,8$ [0,4; 1,0].

Даний показник відображає переважно агрегаційну активність тромбоцитів і інших формених елементів крові, I і II фази коагуляції (етап попередньо зароджується згустку).

ІКД - інтенсивність коагуляційного драйву, визначається як частка від ділення різниці амплітуд ($A_3 - A_1$) на час згортання крові.

Референтні величини умовно здорових обстежуваних:

ІКД [SQ; UQ] = 37 [30; 46] в.о.

$t_3 = 6,2$ [4,7; 8,0].

Представлений показник характеризує переважно протеолітичний етап III-ї фази згортання крові. Разом з тим, відрізок кривої НПТЕГ поблизу точки «желирования» (зміна tg кута кривої на $\sim 60\%$) відображає початок процесу полімеризації, який в точці «желирования» (ТСК) призводить до утворення фібринового гелю - основного структурного каркаса гемостатичного згустку.

КТА - константа тромбінової активності, визначається як частка від ділення амплітуди НПТЕГ ($A_2 - 100 \text{ const}$) на час (t_2).

Референтні величини умовно здорових обстежуваних:

КТА [SQ; UQ] = 30 [25; 45] в.о.

$t_2 = 4,0 [3,0; 4,9]$.

Використання при аналізі НПТЕГ даного показника обумовлено необхідністю наявності універсального критерію оцінки інтенсивності протеолітичної етапу фібриноутворення.

ІІЗ - інтенсивність полімеризації згустку, визначається як частка від ділення різниці амплітуд НПТЕГ ($A_4 - A_3$) на постійну тимчасову = 10 хв.

Референтні величини ІІЗ умовно здорових обстежуваних:

18,5 [15,4; 22,5] в.о. $t = \text{const} = 10$ хв.

Даний показник оцінює в основному полімеризаційного етап ІІ ей фази гемокоагуляції. У зв'язку з тим, що процес зміни в'язко пружності згустку в ході полімеризації фібрину і освіти поперечних міжмолекулярних (ковалентних) зв'язків досить тривалий, а момент переходу в стабілізаційний етап є досить умовним, для уніфікації аналізу НПТЕГ застосуємо постійний часовий інтервал рівний 10 хвилинам від моменту реєстрації точки «желирования» (ТСК). Це дозволяє оцінювати і порівнювати початковий етап полімеризації згустку - формування в'язкопружного гелю (пост-гелю).

МА - максимальна амплітуда згустку, визначається як найбільша величина НПТЕГ, що реєструється протягом 10 хвилин (A_5), у в.о.

Референтні величини умовно здорових обстежуваних:

МА = 470 [400-600] в.о.

t_5 - час досягнення МА - час формування фібрин

тромбоцитарного згустку, в хв.

Референтні величини умовно здорових обстежуваних:

$t_5 [SQ; UQ]: = 30,7 [23,3; 39]$ хв.

Показник характеризує закінчення процесу освіти поперечношитоного фібринового згустку, що піддався ретракції.

ІІРЗ - інтенсивність лізису і ретракції згустку, визначається у відсотках, на які зменшується величина амплітуди згустку протягом 10 хвилин після досягнення МА:

$МА: (A_5 - A_6) / A_5 * 100\%$;

Референтні величини умовно здорових обстежуваних:

ІЛРЗ [SQ; UQ] = 0,19 [0,27; 3,3]%

Оцінка даного показника диктує необхідність враховувати той факт, що аналізована літична активність в досліджуваній пробі крові являє собою інтегративну складову плазміну, лейкоцитарних протеаз (гранулоцитарною еластази, катепсина G, моноцитарного катепсина D, комплементу), що знаходиться саме в даному обсязі крові (0,5 мл) .

Тому час аналізу для підвищення точності дослідження можна кратно збільшувати до 20, 30 хв., Що передбачено програмою «ІКС гемо- 3».

2.4. Методи профілактики тромботичних ускладнень перед-, під час та після гістеректомії.

Підготовку до операції проводили за загальноприйнятою методикою, яка включає медикаментозну корекцію порушень функцій життєво-важливих органів і систем, а також заходи, спрямовані на психологічну адаптацію хворих літнього віку. Екстирпацію матки з придатками здійснено у 17 хворих на рак шийки та у 13 хворих на рак тіла матки.

Усі пацієнти, які мали в анамнезі супутні хвороби, були консультовані суміжними спеціалістами, при необхідності проводився курс терапії для компенсації супутніх хвороб.

З урахуванням факторів ризику тромбоемболічних ускладнень, даних гемовіскозіметрії, проводилась антикоагулянтна терапія у вигляді п/ш введення 1 групі – беміпарин 3500 ОД за 12 годин до операції, 2 групі – еноксапарин 40мг за 12 годин до операції. Усім пацієнткам перед операцією проведено еластичне бинтування нижніх кінцівок. Окрім медикаментозної корекції, хворим проводились заходи, спрямовані на пришвидшення венозного кровообігу (лікувальна гімнастика, масаж).

Через 6 годин після екстирпації матки, 1 групі хворих п/ш вводили беміпарин 3500 ОД 1р/добу протягом 7 днів. 2 група хворих отримувала через 6 годин після операції п/ш еноксапарин 40мг 1р/добу протягом 7 днів.

Активізація у ліжку дозволялась вже на 1 добу після операції. З другої доби пацієнти сідали на ліжку, виконували статичні вправи для м'язів нижніх кінцівок, дихальну гімнастику. Ходити з дозованим навантаженням - 3 доба післяопераційного періоду.

Післяопераційне знеболення здійснювалось методом мультимодальної анальгезії. НПВС, парацетамол, опіоїдні аналгетики (промедол, морфін).

Оцінку ефективності заходів у відносинах виявлення і профілактики можливих тромбоемболічних ускладнень у післяопераційному періоді здійснювалась по динаміці клінічних даних, даних коагулограми та дуплексного УЗД сканування вен нижніх кінцівок перед випискою.

2.5. Статистична обробка результатів дослідження

Отримані данні були піддані статистичному аналізу відповідно до правил варіаційної статистики. для статистичної обробки та представлення результатів було використано програмне забезпечення Statistica for Windows 6.0 (Statsoft Inc., США) та Microsoft Excel 97. Для оцінки значущості відмінностей було використано t-критерій Ст'юдента для двох залежних вибірок. Для об'єктивної оцінки ступеня вірогідності результатів вимірювання різних показників на основі критерію χ^2 було визначено величину ймовірності – p, а також ступінь кореляції вибраних параметрів (r). Вірогідність різниць середніх показників було оцінено при 95% довірчому інтервалі (95%ДІ). У роботі буде прийнятий рівень імовірності $P < 0,05$. Для збільшення відповідності між вибіркою і генеральною сукупністю, що в результаті збільшує зовнішню валідність результатів клінічного дослідження, буду використовуватись ясні і чіткі критерії включення (клінічні і демографічні характеристики, які мають бути присутніми в учасників клінічного дослідження) і виключення із дослідження.

Розділ 3

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЛАНОК ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ З ПУХЛИНАМИ МАТКИ У ПРЕДОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ

При вивченні вихідного агрегатного стану крові у хворих з пухлинами матки виявлені зміни гемостатичних показників, що вірогідно відрізняються від параметрів у здорових жінок контрольної групи (таб. 3.1.).

№ п/п	Показник	Норма	1 група	2 група
1	A0	222,25±15,33	310±14,3*	301±12,5
2	R(t1)	2,36±0,34	3,29±0,27	3,25±0,13**
3	ІКК	84,3±10,91	115,37±10,87	113,6±7,88
4	КТА	15,22±3,46	22,56±3,15	21,45±2,17**
5	ЧЗК (t3)	8,42±1,68	3,8±1,03**	3,5±1,12**
6	ІКД	21,15±3,7	59,87±15,3	63,7±16,6
7	ІПЗ	14,45±1,4	26,1±3,17	26,41±3,11**
8	МА	525,45±70,5	762,5±36,4**	759,07±37,18
9	T	48,5±4,25	24,25±3,3	25,08±3,8
10	ІРЛЗ	16,45±1,4	10,3±1,15*	11,5±1,4**

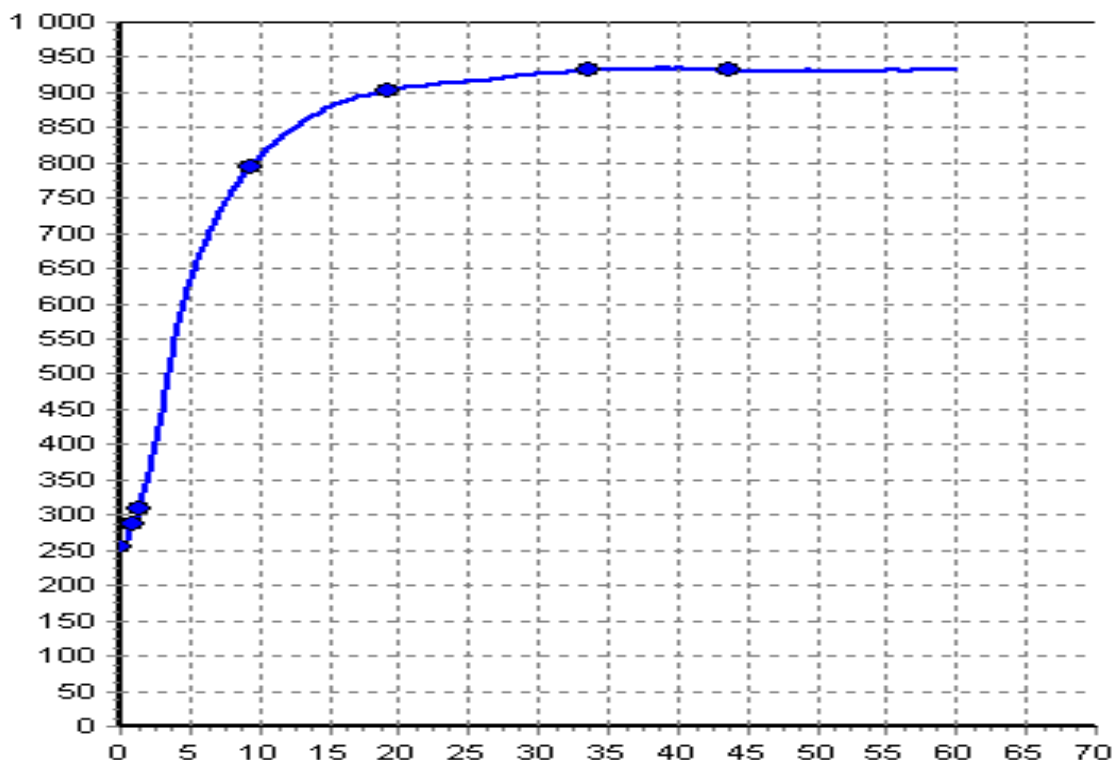
Таб. 3.1. Стан системи гемостазу у хворих з пухлинами матки до операції.

Примітка: розбіжності достовірні в порівнянні з групою здорових, * - $p > 0,05$; ** - $p < 0,001$.

Окрім того, проактивацію тромбоцитарного компоненту гемостазу свідчило збільшення ступеня показників A0 на 49,7%, R(t1) на 45,2% та ІКК на 48,3%. При цьому кількість тромбоцитів у периферичній крові могло бути, як у межах норми, так і змінюватися в той або інший бік.

Поряд з посиленням агрегаційної активності тромбоцитів у хворих на пухлини матки спостерігалась активація прокоагулянтної ланки гемостазу. Як видно з представленої таблиці, на тлі підвищення ІКК спостерігається викид у плазму ТФ 4, рівень якого у хворих з пухлинами зростає більше ніж у 4 рази в

порівнянні зі здоровими жінками контрольної групи ($p>0,05$). Графічно ці зміни показників гемостазу у хворих з пухлинами матки представлено на малюнку 3.1.



Мал. 3.1. Тромбоеластограма хворих з пухлинами матки за 24 години до оперативного втручання.

За даними НПТЕГ (таб. 3.1) виявлено статистичне достовірне від норми відхилення показників A_0 , $R(t_1)$ та ІКК, які характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів. Так, зареєстрована амплітуда показника інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК) $115,37 \pm 10,87$ відн. Од. (в 1 групі) та $113,6 \pm 7,88$ відн. Од. (в 2 групі) при нормі $84,3 \pm 10,91$ відн. Од., початковий показник агрегатного стану крові у час t_0 (A_0) $310 \pm 14,3$ відн. Од. (у 1 групі) та $301 \pm 12,5$ відн. Од. (у 2 групі) при нормі $222,25 \pm 15,33$ відн. Од., час контактної коагуляції $R(t_1)$ $3,29 \pm 0,27$ хв. (у 1 групі) та $3,25 \pm 0,13$ хв. (у 2 групі) при нормі $2,36 \pm 0,34$ хв., все це вказує на достовірне посилення спонтанної агрегації тромбоцитів. Було також відзначене збільшення амплітудних та укорочення годинних констант гемокоагуляції.

При порівнянні результатів із групою здорових, були отримані наступні дані: посилення показнику константи тромбінової активності (КТА) на 48,2%,

прискорення часу згортання ЧЗК(t_3) на 56%, прискорення інтенсивності коагуляційного драйву (ІКД) на 183%, збільшення максимальної щільності згустку (МА) на 45,1%.

На **малюнку 3.1** представлено інтегральний графік (гемовіскозіограму) змін агрегатного стану хворих з пухлинами матки до операції. Характер тромбоеластограми свідчить про наявність гіперкоагуляції за рахунок підвищення активності як судинно-тромбоцитарної, так і прокоагулянтної ланок гемостазу, а також відхилення від норми показнику, що характеризує фібринолітичну активність (ІРЛЗ) – його зменшення на 36%.

Із представлених даних зрозуміло, що хворих на пухлини матки на тлі активації судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу відзначається невиразна структурна (збільшення амплітуди показника МА) і хронометрична (укорочення ІКК, збільшення КТА, ІКД, укорочення ЧЗК) гіперкоагуляція з підвищеною генерацією тромбіну (збільшення показника тромбінової активності A_0 , $R(t_1)$, ІКК) та пригнічення фібринолітичної активності крові (ІРЛЗ). Результати досліджень представляють групу хворих з пухлинами репродуктивної системи (рак шийки та тіла матки), як модель, при якій мають місце виражені розлади агрегатного стану крові, де гіперкоагуляція домінує над антикоагулянтним потенціалом. Неадекватно посилена активація однієї, або обох ланок згортання, навіть при нормальному функціонуванні протизгортаючої системи, здатна привести до генералізованого тромбоутворення. Отже, необхідно враховувати перевагу процесів тромбоутворення над процесами фібринолізу у даного контингенту хворих і розцінювати активацію агрегації тромбоцитів як додатковий фактор, який бере участь у забезпеченні механізмів гіперкоагуляції.

Виявленні порушення в системі гемостазу характерні для І стадії (стадії гіперкоагуляції) хронічного ДВЗ – синдрому, який представляє небезпеку як в аспекті тромбоемболічних післяопераційних ускладнень, так і в аспекті переходу патологічного процесу в гострий ДВЗ – синдром інтраопераційно, або в найближчому післяопераційному періоді.

На цьому етапі для вивчення і порівняння ефективності різних видів

профілактики післяопераційних розладів гемостазу хворі з пухлинами репродуктивної системи були розподілені на 2 групи: 1 група – основна, до неї увійшло 15 пацієток (8 хворих на рак шийки матки та 7 хворих на рак тіла матки), яким екстирпацію матки виконували під загальною анестезією з ІВЛ. З метою тромбoproфілактики перед операцією за 12 годин та післяопераційному періоді п/ш вводили бемипарин 3500 ОД 1р./добу протягом 7 днів. Та 2 група - порівняння, до неї увійшло 15 пацієток (7 хворих з раком шийки матки та 8 хворих на рак тіла матки), яким екстирпацію матки виконували під загальною анестезією з ІВЛ. З метою тромбoproфілактики перед операцією за 12 годин та післяопераційному періоді п/ш вводили еноксапарин 40мг 1р./добу протягом 7 днів.

Після призначення фармакологічної профілактики у хворих обох груп були виконані НПТЕГ за 1 годину до оперативного втручання. На **малюнку 3.2** представлено графічне зображення стану гемокоагуляції у обох групах після призначення лікарських засобів за 1 годину до оперативного втручання.

У **таблиці 3.2.** представлені результати дослідження:

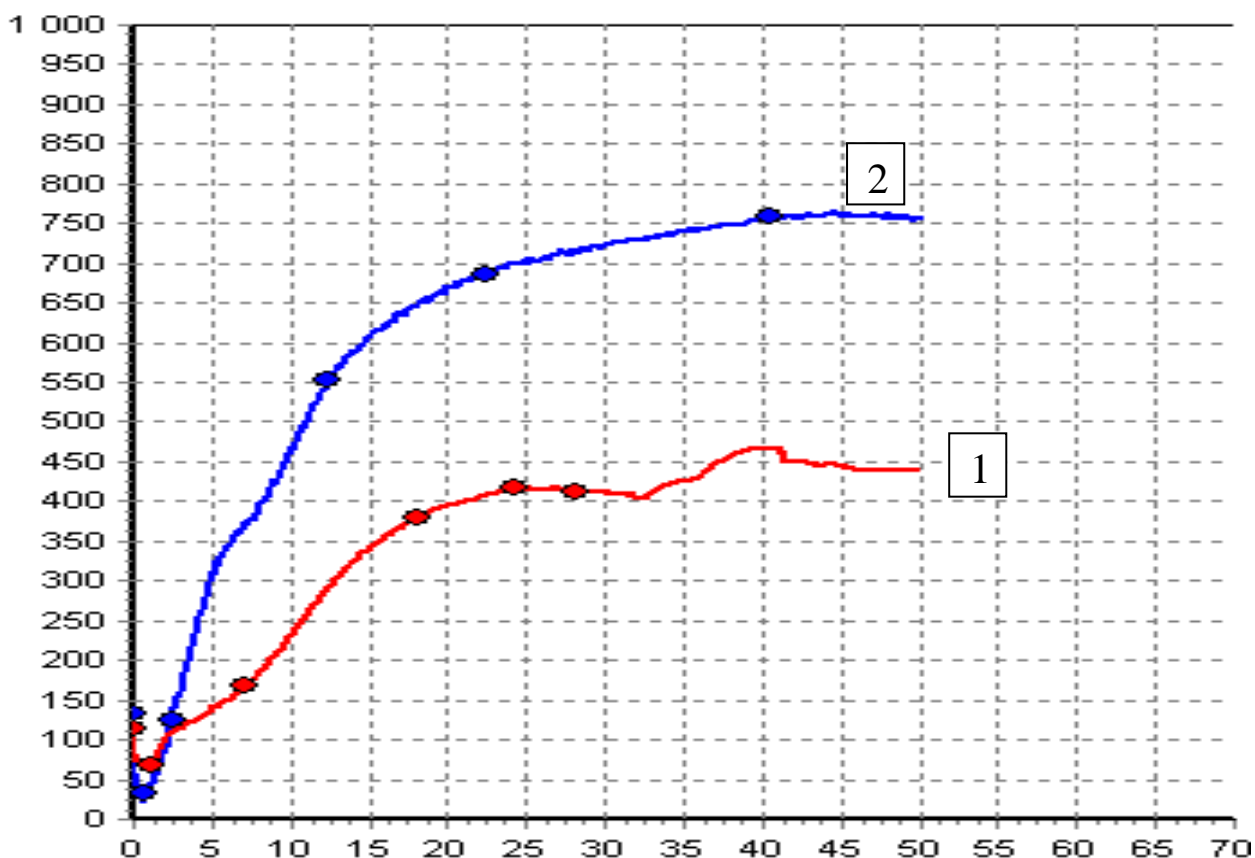
№ п/п	Показник	Норма	1 група	2 група
1	A0	222,25±15,33	193,3±11,8	259±13,5
2	R(t1)	2,36±0,34	2,29±0,23	2,85±0,23
3	ІКК	84,3±10,91	79,37±6,87	96,6±5,48
4	КТА	15,22±3,46	13,6±2,15	17,45±2,97
5	ЧЗК (t3)	8,42±1,68	7,63±1,32	6,3±1,32
6	ІКД	21,15±3,7	19,37±7,4	34,7±8,6
7	ІПЗ	14,45±1,4	15,3,1±1,17	17,41±2,71
8	МА	525,45±70,5	488,5±28,4	529,07±35,18
9	T	48,5±4,25	51,25±2,3	44,18±2,8
10	ІРЛЗ	16,45±1,4	17,3±1,85	14,5±1,3

Таблиця 3.2. Показники НПТЕГ за 1 годину до оперативного втручання.

За даними НПТЕГ (**Таблиця 3.2**) у першій групі виявлено статистично достовірне від норми відхилення показників у сторону помірної гіпокоагуляції:

показники A_0 , $R(t_1)$ та ІКК, які характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів та показники, які характеризують гемокоагуляційний потенціал крові: КТА, ЧЗК, ІКД, ІПС, МА, Т, а також показника, який відповідає за зміни фібринолітичної системи крові. Зареєстрована амплітуда показника інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК) $79,37 \pm 6,87$ відн.од. (у 1 групі), при нормі $84,3 \pm 10,91$ відн. Од., початковий показник агрегатного стану крові у час t_0 (A_0) $193,3 \pm 11,8$ відн.од. (у 1 групі), при нормі $222,25 \pm 15,33$ відн.од, час контактної фази коагуляції $R(t_1)$ $2,29 \pm 0,23$ хв. (в 1 групі), при нормі $2,36 \pm 0,34$ хв, все це вказує на достовірне зниження спонтанної агрегації тромбоцитів.

Малюнок 3.2 НПТЕГ хворих з пухлинами тіла та шийки матки після призначення фармакологічної профілактики за 12 годин до операції.



1 – це 1 група (бемипарин 3500 ОД)

2 – це 2 група (еноксапарин 40мг).

Було також відзначене зниження амплітудних і подовження часових констант гемокоагуляції. При порівнянні результатів із попереднім дослідженням(за 24

години до оперативного втручання), отримано наступні дані: послаблення показника константи тромбінової активності (КТА) на 39% у першій групі, пришвидшення часу згортання ЧЗК(t_3) на 100% у першій групі, сповільнення індексу коагуляційного драйву (ІКД) на 67% у першій групі, зменшення максимальної амплітуди згустку (МА) на 35% у першій групі, уповільнення інтенсивності ретракції та лізису згустку (ІРЛЗ) на 67% у першій групі.

При порівнянні з групою здорових: послаблення показника константи тромбінової активності (КТА) на 10% у першій групі, уповільнення часу згортання ЧЗК(t_3) на 9% у першій групі, сповільнення індексу коагуляційного драйву (ІКД) на 8% у першій групі, зменшення максимальної амплітуди згустку (МА) на 7% у першій групі, уповільнення інтенсивності ретракції та лізису згустку (ІРЛЗ) на 5% у першій групі.

На **малюнку 3.2** представлений інтегральний графік (тромбоеластограма) змін агрегатного стану крові хворих з пухлинами тіла або шийки матки за 1 годину до оперативного втручання. Характер гемовіскозимограми свідчить про наявність помірної гіпокоагуляції у першій групі за рахунок зниження активності і судинно – тромбоцитарної і прокоагулянтної ланок гемостазу, а також відхилення від норми показника, що характеризує фібринолітичну активність (ІРЛЗ) зменшення показника на 5%.

У другій групі виявлено статистично достовірне відхилення від норми показників у сторону помірної гіпокоагуляції. Показники, які характеризують гемокоагуляційний потенціал крові КТА, ЧЗК, ІКД, ІПС, МА, Т та показники A_0 , $R(t_1)$ та ІКК, які характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів, а також показника, який відповідає за зміни фібринолітичної системи крові. Зареєстрована амплітуда показнику інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК) $96,6 \pm 5,48$ відн. Од. (у 2 групі), при нормі $84,3 \pm 10,91$ відн. Од., початковий показник агрегатного стану крові у час t_0 (A_0) $259 \pm 13,5$ відн. Од, при нормі $222,25 \pm 15,33$ відн.од. (у 2 групі), час контактної фази коагуляції $R(t_1)$ $2,85 \pm 0,23$ хв.(у 2 групі), при нормі $2,36 \pm 0,34$, все це вказує на достовірне зниження спонтанної агрегації тромбоцитів.

Одночасно було відзначено зниження амплітудних і подовження часових констант гемокоагуляції. При порівнянні результатів із групою здорових, отримані наступні дані: посилення КТА на 14.65% (у 2 групі), укороченням часу згортання крові ЧЗК на 25% (у 2 групі хворих), збільшенням показнику ІКД на 64% та підвищення МА на 0,76%. На **малюнку 3.2** представлено інтегрального графіка (гемовіскозімограму) змін агрегатного стану крові у хворих з пухлинами жіночої репродуктивної системи за 1 годину до оперативного втручання. Характер гемовіскозімограми свідчить про наявність помірної гіпокоагуляції у другій групі за рахунок збільшення активності і судинно – тромбоцитарної і прокоагулянтної ланок гемостазу, а також відхилення від норми показника, що характеризує фібринолітичну активність – уповільнення ІРЛЗ на 11,5% у другій групі хворих.

№ п/п	Показник	Норма	1 група	2 група
1	A0	222,25±15,33	193,3±11,8	259±13,5
2	R(t1)	2,36±0,34	2,29±0,23	2,85±0,23
3	ІКК	84,3±10,91	79,37±6,87	96,6±5,48
4	КТА	15,22±3,46	-10%	+14.65%
5	ЧЗК (t3)	8,42±1,68	-9%	-25%
6	ІКД	21,15±3,7	-8%	+64%
7	МА	525,45±70,5	-7%	+0,76%.
8	ІРЛЗ	16,45±1,4	-7%	+11,5%

Таблиця 3.3. Тромбоеластограма хворих з пухлинами тіла та шийки матки після призначення фармакологічної профілактики за 12 годин до операції. У відсотках.

Порівнюючи показники НПТЕГ у двох групах (**Табл. 3.3**), ми показали, що хворі з злоякісними пухлинами тіла матки або шийки матки, які отримували бемипарин 3500 ОД перед оперативним втручанням, мали більш виражену гіпокоагуляцію, що виражалось у статистично вірогідних змінах показників НПТЕГ, які характеризують гемокоагуляційний потенціал крові КТА, ЧЗК, ІКД, ІПС, МА, Т та показники А0, R(t1), ІКК, які характеризують агрегаційну

здатність тромбоцитів, а також показника, який відповідає за зміни фібринолітичної системи крові ІРЛЗ. На відміну від хворих, які отримали еноксапарин 40мг, у них зареєстрована менш виражена гіпокоагуляція. Ми вважаємо, що це пов'язано з більш вираженою активністю бемипарина на Ха фактор, яка в свою чергу потенціює зміни у коагуляційній ланці системи гемостазу в бік гіпокоагуляції.

РОЗДІЛ 4

КОМПЛЕКСНА КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ ГЕМОКОАГУЛЯЦІЇ У ХВОРИХ ПІСЛЯ ЕКСТИРПАЦІЇ МАТКИ

При проведенні аналізу стану системи гемокоагуляції крові у жінок з пухлинами репродуктивної системи після екстирпації матки, виявлені зміни гемостатичних показників, що вірогідно відрізняються від параметрів здорових (**Таблиця 4.1**).

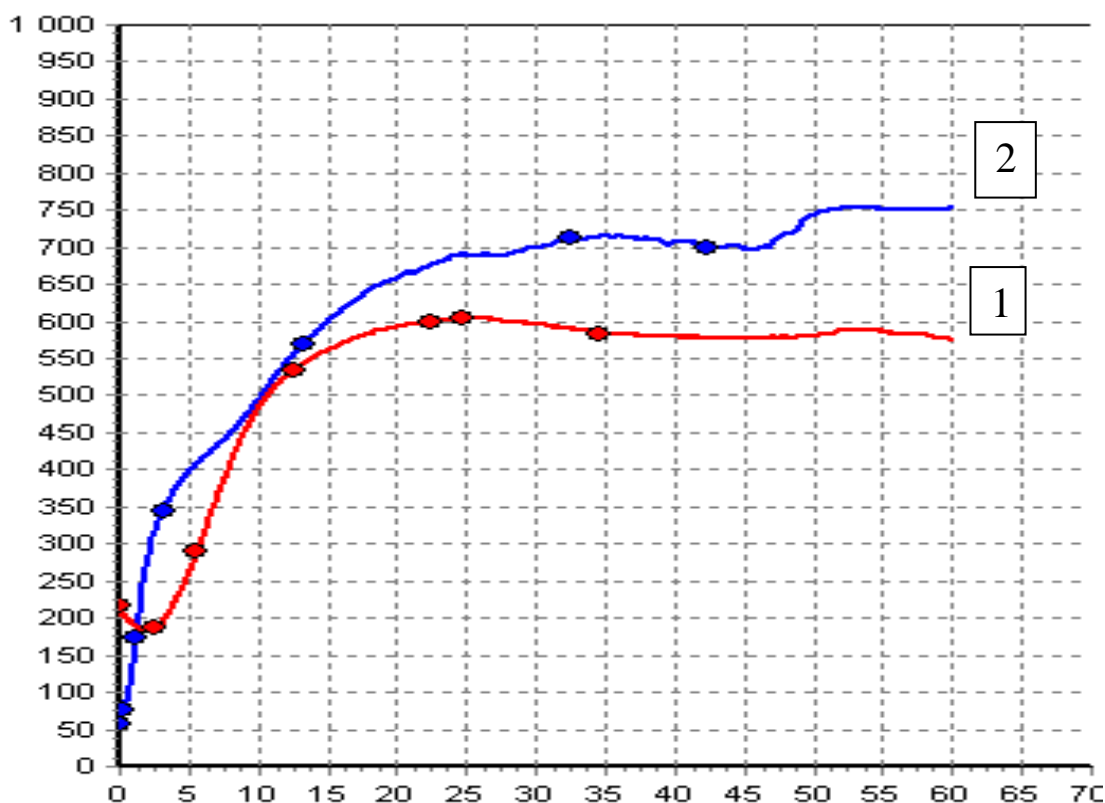
У обох групах ми відмічали зміни у сторону гіперкоагуляції, так про активацію тромбоцитарного компонента гемостазу свідчило збільшення ступеня показників А0 на 36% у 1-й групі та на 60% у 2-й групі; R(t1) на 32% у 1-й групі та на 45% у 2-й групі; також було відмічена зміна ІКК на 33% у 1-й групі та на 50% у 2-й групі.

Таблиця 4.1. Стан системи гемостазу у жінок після екстирпації матки у ранньому післяопераційному періоді.

№ п/п	Показник	Норма	1 група	2 група
1	А0	222,25±15,33	303,11±3,3**	356,3±4,5
2	R(t1)	2,36±0,34	3,13±0,31	3,44±0,16
3	ІКК	84,3±10,91	112,67±9,31	126,6±6,78
4	КТА	15,22±3,46	21,36±3,44*	23,26±3,02
5	ЧЗК (t3)	8,42±1,68	3,4±1,03**	3,15±1,12**
6	ІКД	21,15±3,7	46,37±12,3**	49,7±13,4**
7	ІПЗ	14,45±1,4	21,1±2,17	23,44±3,71
8	МА	525,45±70,5	705,5±27,4**	767,07±43,18**
9	Т	48,5±4,25	29,25±4,3	27,08±2,8
10	ІРЛЗ	16,45±1,4	11,3±0,15	8,5±1,43*

Примітка: розбіжності достовірності в порівнянні з групою здорових * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$

Поряд з посиленням агрегаційної активності тромбоцитів у хворих з злоякісними пухлинами шийки або тіла матки спостерігається активація прокоагулянтної ланки гемостазу. Графічно ці зміни показників гемостазу відображено на мал. 4.1.



1 – 1 група хворих

2 – 2 група хворих

Малюнок 4.1. Тромбоеластограма у хворих з злоякісними пухлинами шийки або тіла матки у ранньому післяопераційному періоді.

Виявлено статистично достовірне відхилення від норми показників НПТЕГ, **таблиця 4.1.**, а саме A_0 , $R(t_1)$, та ІКК, які характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів. Так, зареєстрована амплітуда показника інтенсивності контактної коагуляції (ІКК) $112,67 \pm 9,31$ відн. Од. в 1 групі та $126,6 \pm 6,78$ відн.од у 2 групі, при нормі $84,3 \pm 10,91$ відн. Од., початковий показник агрегатного стану крові у час t_0 (A_0) $303,11 \pm 3,3$ відн. Од у 1 групі та $356,3 \pm 4,5$ відн. Од. у 2 групі, при нормі $222,25 \pm 15,33$ відн. Од., час контактної фази коагуляції $R(t_1)$ $3,13 \pm 0,31$ хв.

У 1 групі та $3,44 \pm 0,16$ хв. У 2 групі, при нормі $2,36 \pm 0,34$ хв. Все це вказує на достовірне посилення спонтанної агрегації тромбоцитів. Було також відзначено збільшення амплітудних і укорочення часових констант гемокоагуляції. При порівнянні результатів із групою здорових отримані наступні дані: посилення показника константи тромбінової активності (КТА) на 40% у 1-й групі та на 52% у 2-й групі, укорочення часу згортання крові ЧЗК (t_3) на 59% у 1-й групі та на 62% у 2-й групі, збільшення інтенсивності коагуляційного драйву (ІКД) на 119% у 1-й групі та на 134% у 2-й групі, збільшення максимальної амплітуди (щільності) згустку (МА) на 34% у 1-й групі та на 46% у 2-й групі. На **малюнку 4.1.** представлено інтегральний графік (гемовіскозімограму) змін агрегатного стану крові у хворих з злоякісними пухлинами шийки або тіла матки у ранньому післяопераційному періоді. Характер тромбоеластограми свідчить про наявність вираженої гіперкоагуляції за рахунок підвищення судинно-тромбоцитарної та прокоагулянтної ланки гемостазу, а також відхилення від норми показника, що характеризує фібринолітичну активність (ІРЛЗ), зменшення показника на 31% у 1-й групі та на 48% у 2-й групі.

Із представлених даних зрозуміло, що у хворих 2-ї групи на фоні активації судинно – тромбоцитарної ланки гемостазу, відзначається більш виражена структурна (збільшення амплітуди показника МА) і хронометрична (скорочення ІКК, ЧЗК, збільшення ІКД, КТА) гіперкоагуляція з підвищеною генерацією тромбу (збільшення показника тромбінової активності A_0 , $R(t_1)$, та ІКК) та пригнічення фібринолітичної активності крові (ІРЛЗ) у порівнянні з 1-ою групою. Але змін у системі гемостазу обох груп мають спрямованість у бік гіперкоагуляції, що на думку деяких авторів це пов'язано з хірургічним та анестезіологічним стресом. [34, 46].

Це було мотивацією для призначення антикоагулянтних препаратів у післяопераційному періоді. Так пацієнтам 1-ї групи упродовж 7 дні післяопераційного періоду призначався бемипарин п/ш 3500 ОД 1 р./добу. А пацієнтам 2-ї групи призначався еноксапарин 40 мг 1 р./добу на протязі 7 днів.

Після призначення лікарських засобів у хворих обох груп були виконані

НПТЕГ на 1, 3, 7 добу після екстирпації матки.

На 1 добу за даними НПТЕГ (**Таблиця 4.2.**) у першій групі виявлено статистично достовірне відхилення від норми показників у сторону помірної гіпокоагуляції: показники А0, R(t1), та ІКК, які характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів та показники, які характеризують гемокоагуляційний потенціал крові: КТА, ЧЗК, ІКД, ІПС, МА, Т, а також показника, який відповідає за зміни фібринолітичної системи крові.

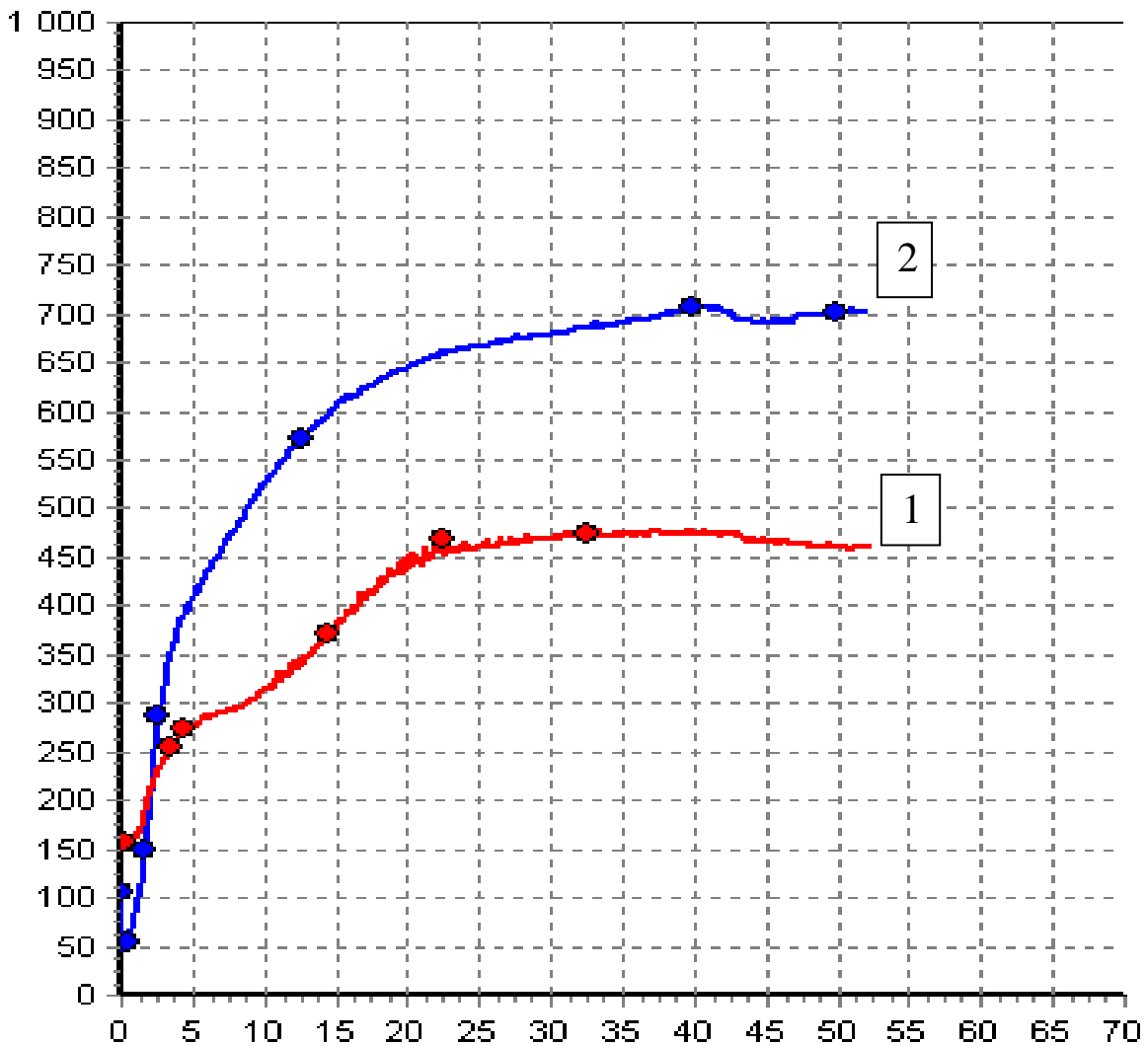
Таблиця 4.2. Стан системи гемостазу у жінок після екстирпації матки на 1 добу після екстирпації матки (M±m)

№ п/п	Показник	Норма	1 група	2 група
1	А0	222,25±15,33	183,11±3,7*	248,3±15,5*
2	R(t1)	2,36±0,34	2,12±0,11*	2,67±0,16*
3	ІКК	84,3±10,91	79,57±9,04*	101,6±8,78*
4	КТА	15,22±3,46	14,36±3,44	17,26±3,02
5	ЧЗК (t3)	8,42±1,68	7,34±1,03**	4,2±0,58*
6	ІКД	21,15±3,7	18,67±3,3*	29,7±9,4**
7	ІПС	14,45±1,4	13,1±2,17	16,44±2,51
8	МА	525,45±70,5	476,5±22,3*	578,07±26,18**
9	Т	48,5±4,25	52,25±4,6	43,08±1,8
10	ІРЛЗ	16,45±1,4	15,23±0,25	12,5±1,5

Примітка: розбіжності достовірності в порівнянні з групою здорових * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$

Зареєстрована амплітуда показника інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК) 79,57±9,04 відн. Од. (у 1 групі), при нормі 84,3±10,91 відн. Од., початковий показник агрегатного стану крові у час t0 (А0) 183,11±3,7 відн. Од., при нормі 222,25±15,33 відн.од. (у 1 групі), час контактної фази коагуляції R(t1) 2,12±0,11 хв. (у 1 групі), все це вказує на достовірне зниження спонтанної

агрегації тромбоцитів. Було також відзначене зниження амплітудних і подовження часових констант гемокоагуляції. При порівнянні із групою здорових, отримані наступні дані: послаблення показника константи тромбінової активності (КТА) на 5% у першій групі, прискорення часу згортання ЧЗК(t3) лише на 12,8% у першій групі, сповільнення індексу коагуляційного драйву (ІКД) на 11% у першій групі, зменшення максимальної амплітуди згустку (МА) на 9,3% у першій групі, уповільнення інтенсивності ретракції та лізису згустку (ІРЛЗ) на 7% у першій групі. На **малюнку 4.2.** представлено інтегральний графік (тромбоеластограма) змін агрегатного стану крові у хворих з злоякісними пухлинами шийки або тіла матки на 1 добу після оперативного втручання.



1. 1 група хворих
2. 2 група хворих

Малюнок 4.2. Тромбоеластограма хворих з злоякісними пухлинами шийки або тіла матки на 1 добу після оперативного втручання.

Характер гемовіскозимограми свідчить про наявність помірної гіпокоагуляції у першій групі за рахунок зниження активності і судинно-тромбоцитарної і прокоагулянтної ланки гемостазу, а також відхилення від норми показника, що характеризує фібринолітичну активність (ІРЛЗ).

У другій групі виявлено статистично достовірне відхилення від норми показників у сторону помірної гіперкоагуляції: показники, які характеризують гемокоагуляційний потенціал крові: КТА, ЧЗК, ІКД, ПС, МА, Т та показники А0, R(t1), та ІКК, які характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів, а також показника, який відповідає за зміни фібринолітичної системи крові.

Зареєстрована амплітуда показника інтенсивності контактної коагуляції (ІКК) $101,6 \pm 8,78$ відн.од у 2 групі, при нормі $84,3 \pm 10,91$ відн. Од., початковий показник агрегатного стану крові у час t0 (А0) $248,3 \pm 15,5$ відн. Од. у 2 групі, при нормі $222,25 \pm 15,33$ відн. Од., час контактної фази коагуляції R(t1) $2,67 \pm 0,16$ хв. у 2 групі, при нормі $2,36 \pm 0,34$ хв. Все це вказує на достовірне посилення спонтанної агрегації тромбоцитів.

Також відзначене підвищення амплітудних і укорочення часових констант гемокоагуляції. При порівнянні результатів із групою здорових отримані наступні дані: посилення показника константи тромбінової активності (КТА) на 13% у 2-й групі, укорочення часу згортання крові ЧЗК (t3) на 50% у 2-й групі, збільшення інтенсивності коагуляційного драйву (ІКД) на 40% у 2-й групі, збільшення максимальної амплітуди (щільності) згустку (МА) на 10% у 2-й групі.

На малюнку 4.2. представлено інтегральний графік (тромбоеластограма) змін агрегатного стану крові у хворих з злоякісними пухлинами шийки або тіла матки у 1 добу після оперативного втручання.

Характер тромбоеластограми свідчить про наявність помірної гіперкоагуляції у другій групі за рахунок збільшення активності і судинно – тромбоцитарного і прокоагулянтної ланки гемостазу, а також відхилення від

норми показника, що характеризує фібринолітичну активність (ІРЛЗ) зменшення показника на 24% (Таблиця 4.2.).

На 3 добу були зафіксовані такі результати за даними НПТЕГ (Таблиця 4.3.): у першій групі виявлено статистично достовірне відхилення від норми показників у сторону помірної гіпокоагуляції, про що свідчать показники, які характеризують гемокоагуляційний потенціал крові КТА, ЧЗК, ІКД, ІПС, МА, Т та показники, які характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів А0, R(t1), та ІКК, а також показника, який відповідає за зміни фібринолітичної системи крові (ІРЛЗ).

Таблиця 4.3. Стан системи гемостазу у жінок після екстирпації матки на 3 добу після екстирпації матки ($M \pm m$).

№ п/п	Показник	Норма	1 група	2 група
1	А0	222,25±15,33	208,4±6,7	268,3±22,5*
2	R(t1)	2,36±0,34	2,28±0,17**	3,37±0,3
3	ІКК	84,3±10,91	75,67±4,04	108,6±9,78*
4	КТА	15,22±3,46	14,24±0,44	19,26±4,02
5	ЧЗК (t3)	8,42±1,68	8,34±0,58**	6,32±1,58**
6	ІКД	21,15±3,7	20,67±1,3**	26,7±4,4*
7	ІПС	14,45±1,4	13,6±1,17	16,23±1,51
8	МА	525,45±70,5	488,5±16,3**	612,07±28,18*
9	Т	48,5±4,25	51,25±2,6	40,08±0,8
10	ІРЛЗ	16,45±1,4	17,21±0,27	13,58±0,72*

Примітка: розбіжності достовірності в порівнянні з групою здорових * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$

*****Так у пацієнтів 1-ї групи показники, що відповідають за судинно – тромбоцитарний компонент системи гемостазу на 3 добу знаходились у межах норми, про що свідчить зареєстрована амплітуда показника інтенсивності контактної коагуляції (ІКК) 75,67±4,04 відн.од у 1 групі, при нормі 84,3±10,91 відн. Од., початковий показник агрегатного стану крові у час t0 (А0) 208,4±6,7

відн. Од. у 1 групі, при нормі $222,25 \pm 15,33$ відн. Од., час контактної фази коагуляції $R(t_1)$ $2,28 \pm 0,17$ хв. у 1 групі, при нормі $2,36 \pm 0,34$ хв.

При порівнянні показників, які відображають амплітудні та хронометричні константи гемокоагуляції НПТЕГ отриманих у 1-й групі пацієнтів із групою здорових отримані наступні дані: показник константи тромбінової активності (КТА) $14,24 \pm 0,44$ відн. Од., при нормі $15,22 \pm 3,46$ відн. Од., час згортання крові ЧЗК (t_3) $8,34 \pm 0,58$ хв., при нормі $8,42 \pm 1,68$ хв., інтенсивність коагуляційного драйву ІКД $20,67 \pm 1,3$ відн. Од., при нормі $21,15 \pm 3,7$ відн. Од., показник максимальної щільності згустку МА $488,5 \pm 16,3$ відн. Од., при нормі $525,45 \pm 70,5$ відн. Од., інтенсивність ретракції та лізису згустку (ІРЛЗ) $17,21 \pm 0,27$ відн.од, при нормі $16,45 \pm 1,4$ відн. Од.

На малюнку 4.3. представлено інтегральний графік (тромбоеластограма) змін агрегатного стану крові у хворих з злоякісними пухлинами шийки або тіла матки на 3 добу після оперативного втручання. Характер тромбоеластограми свідчить про наявність нормокоагуляції у пацієнтів першої групи.

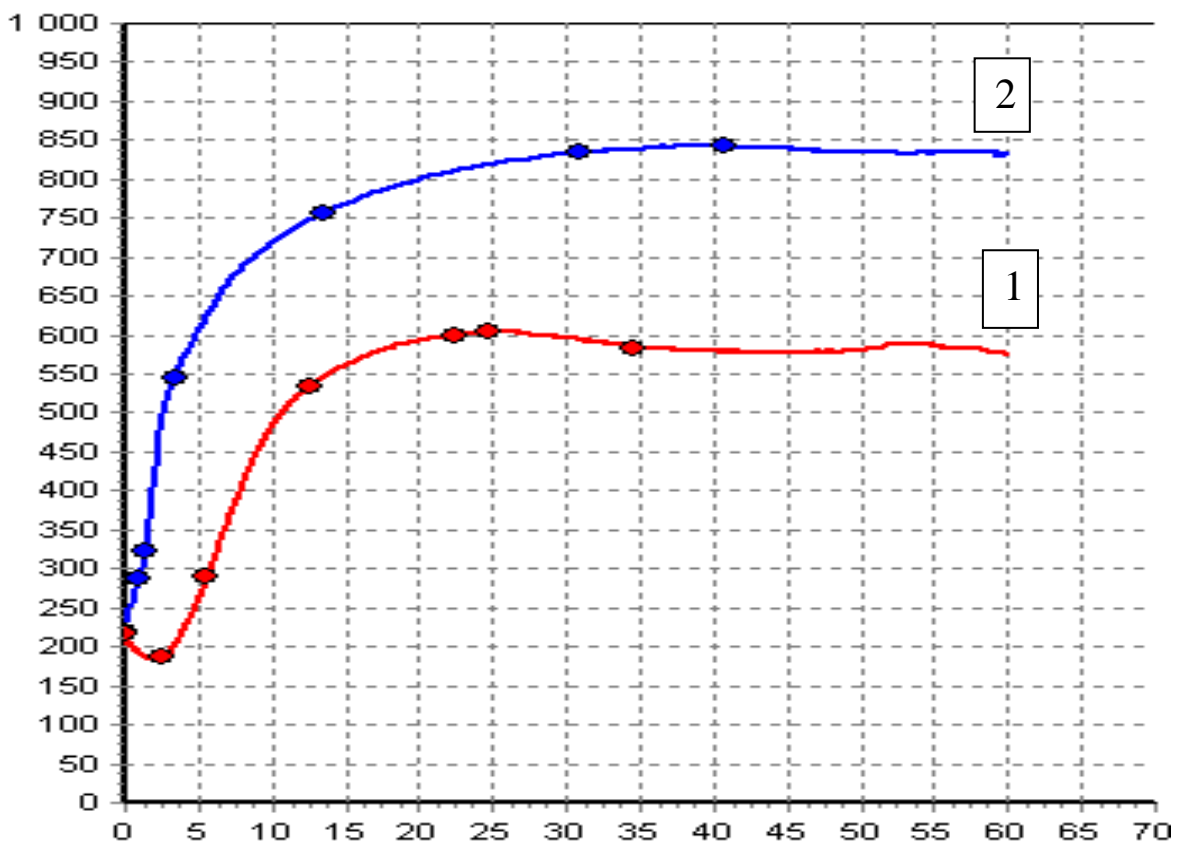
У 2-й групі пацієнтів як і раніше зберігалась гіперкоагуляція з тенденцією у сторону нормокоагуляції, але продовжувало спостерігатись підвищення агрегації, про що свідчили показники A_0 , $R(t_1)$, та ІКК, які характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів. Були зареєстровані такі результати: амплітуда показника інтенсивності контактної коагуляції (ІКК) $108,6 \pm 9,78$ відн.од у 2 групі, при нормі $84,3 \pm 10,91$ відн. Од., початковий показник агрегатного стану крові у час t_0 (A_0) $268,3 \pm 22,5$ відн. Од. у 2 групі, при нормі $222,25 \pm 15,33$ відн. Од., час контактної фази коагуляції $R(t_1)$ $3,37 \pm 0,3$ хв. у 2 групі, при нормі $2,36 \pm 0,34$ хв. Все це вказує на достовірне посилення спонтанної агрегації тромбоцитів.

У сторону помірної гіперкоагуляції свідчили показники, які характеризують гемокоагуляційний потенціал крові КТА, ЧЗК, ІКД, ІПС, МА, Т, а також показник, який відповідає за зміни фібринолітичної системи крові. При порівнянні результатів із групою здорових, були отримані наступні результати:

показник константи тромбінової активності (КТА) $19,26 \pm 4,02$ відн. Од., при нормі $15,22 \pm 3,46$ відн. Од., час згортання крові ЧЗК (t3) $6,32 \pm 1,58$ хв., при нормі $8,42 \pm 1,68$ хв., інтенсивність коагуляційного драйву ІКД $26,7 \pm 4,4$ відн. Од., при нормі $21,15 \pm 3,7$ відн. Од., показник максимальної щільності згустку МА $612,07 \pm 28,18$ відн. Од., при нормі $525,45 \pm 70,5$ відн. Од., інтенсивність ретракції та лізису згустку (ІРЛЗ) $13,58 \pm 0,72$ відн.од, при нормі $16,45 \pm 1,4$ відн. Од.

На малюнку 4.3. представлено інтегральний графік (гемовіскозіограму) змін агрегатного стану крові у хворих з злоякісними пухлинами шийки або тіла матки на 3 добу після оперативного втручання.

Характер тромбоеластограми свідчить про наявність помірної гіперкоагуляції з тенденцією до нормокоагуляції у другій групі за рахунок збільшення активності судинно – тромбоцитарної і прокоагулянтної ланки гемостазу, а також відхилення від норми показника, що характеризує фібринолітичну активність.



1. 1 – група хворих
2. 2 – група хворих

Малюнок 4.3. Тромбоеластограма хворих з злоякісними пухлинами шийки або тіла матки на 3 добу після оперативного втручання.

На 7 добу (**таблиця 4.4.**) у першій групі виявлено, що показники НПТЕГ статистично від норми не відрізнялися. Це свідчить про те, що у хворих з злоякісними пухлинами шийки або тіла матки 1-ої групи, стан гемокоагуляції на 7 добу можна розцінювати, як нормокоагуляцію.

Таблиця 4.4 Стан системи гемостазу у жінок після екстирпації матки на 7 добу після екстирпації матки ($M \pm m$).

№ п/п	Показник	Норма	1 група	2 група
1	A0	222,25±15,33	217,11±5,7*	277,3±26,5*
2	R(t1)	2,36±0,34	2,3±0,13*	3,21±0,3
3	ІКК	84,3±10,91	79,01±4,04**	102,6±10,78*
4	КТА	15,22±3,46	15,06±0,44	17,26±2,02
5	ЧЗК (t3)	8,42±1,68	8,14±0,38	6,58±1,37*
6	ІКД	21,15±3,7	20,67±0,84**	24,41±1,4
7	ІПС	14,45±1,4	14,1±1,17	15,23±1,31
8	МА	525,45±70,5	511,5±48,3**	592,07±32,18**
9	T	48,5±4,25	50,15±3,6	43,08±0,71
10	ІРЛЗ	16,45±1,4	15,43±0,25	12,45±0,19

Примітка: розбіжності достовірності в порівнянні з групою здорових * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$

Про це свідчать показники A0, R(t1), та ІКК, які характеризують судинно – тромбоцитарний компонент системи гемостазу та показники, які характеризують гемокоагуляційний потенціал крові КТА, ЧЗК, ІКД, ІПС, МА, T, а також показник, який відповідає за зміни фібринолітичної системи крові.

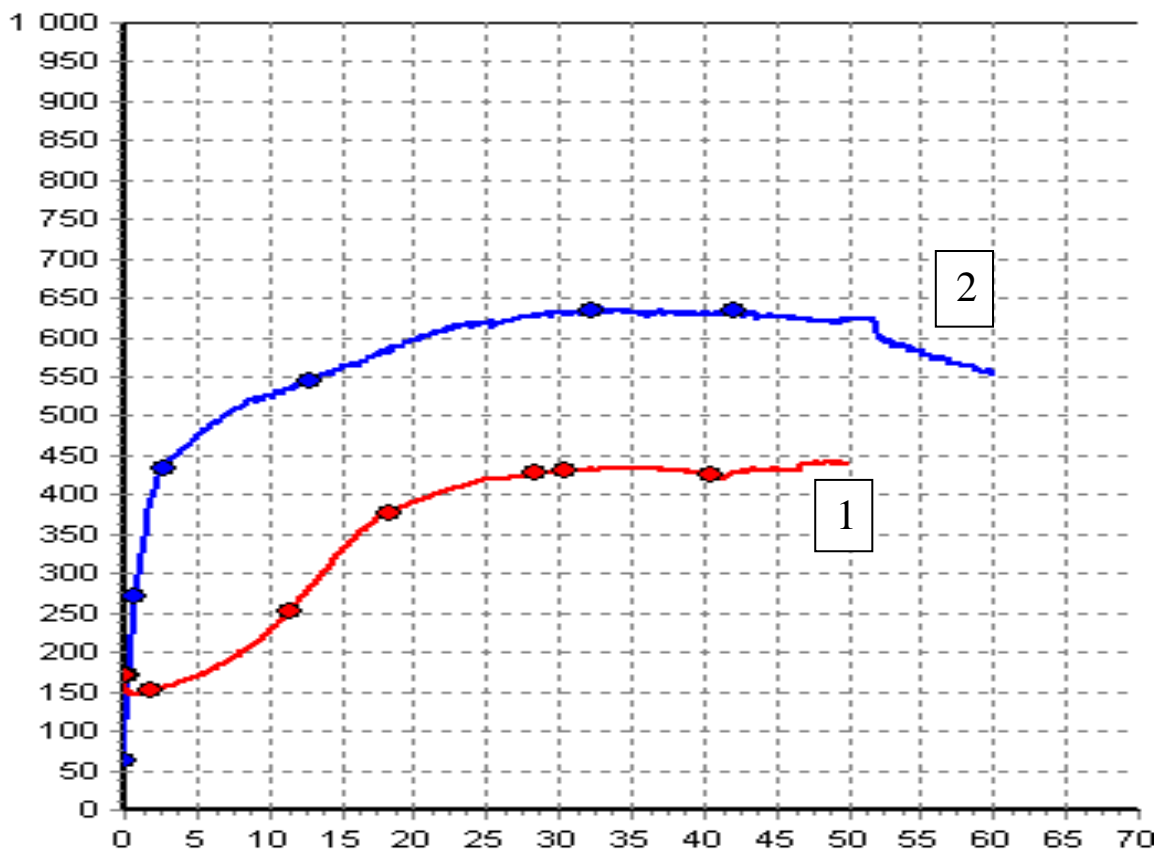
Зареєстровані такі результати: амплітуда показника інтенсивності контактної коагуляції (ІКК) 79,01±4,04 відн.од у 1 групі, при нормі 84,3±10,91

відн. Од., початковий показник агрегатного стану крові у час t_0 (A_0) $217,11 \pm 5,7$ відн. Од. у 1 групі, при нормі $222,25 \pm 15,33$ відн. Од., час контактної фази коагуляції $R(t_1)$ $2,3 \pm 0,13$ хв. у 1 групі, при нормі $2,36 \pm 0,34$ хв. Все це вказує на достовірне зниження спонтанної агрегації тромбоцитів.

Були отримані такі результати амплітудних і часових констант НПТЕГ: показник константи тромбінової активності (КТА) $15,06 \pm 0,44$ відн. Од., при нормі $15,22 \pm 3,46$ відн. Од., час згортання крові ЧЗК (t_3) $8,14 \pm 0,38$ хв., при нормі $8,42 \pm 1,68$ хв., інтенсивність коагуляційного драйву ІКД $20,67 \pm 0,84$ відн. Од., при нормі $21,15 \pm 3,7$ відн. Од., показник максимальної щільності згустку МА $511,5 \pm 48,3$ відн. Од., при нормі $525,45 \pm 70,5$ відн. Од., інтенсивність ретракції та лізису згустку (ІРЛЗ) $15,43 \pm 0,25$ відн.од, при нормі $16,45 \pm 1,4$ відн. Од.

На **малюнку 4.4.** представлено інтегральний графік (гемовіскозіограму) змін агрегатного стану крові у хворих з злоякісними пухлинами шийки або тіла матки на 7 добу після оперативного втручання. На малюнку показники тромбоеластограми свідчать про наявність нормокоагуляції у першій групі за рахунок підтримання активності судинно-тромбоцитарної, прокоагулянтної та фібринолітичної ланки гемостазу.

У 2-й групі хворих на 7 добу спостерігалась неоднозначна картина, на фоні зсуву стану коагуляційного потенціалу крові у бік нормокоагуляції зберігалось статистично достовірне підвищення судинно-тромбоцитарного компоненту системи гемостазу, про що свідчили показники A_0 , $R(t_1)$, та ІКК, які характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів. Зареєстрована амплітуда показника інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК) $102,6 \pm 10,78$ відн.од у 2 групі, при нормі $84,3 \pm 10,91$ відн. Од., початковий показник агрегатного стану крові у час t_0 (A_0) $277,3 \pm 26,5$ відн. Од. у 2 групі, при нормі $222,25 \pm 15,33$ відн. Од., час контактної фази коагуляції $R(t_1)$ $3,21 \pm 0,3$ хв. у 2 групі, при нормі $2,36 \pm 0,34$ хв.



1. 1 група хворих

2. 2 групі хворих

Малюнок 4.4. Тромбоеластограма хворих з злоякісними пухлинами шийки або тіла матки на 7 добу після оперативного втручання.

При порівнянні результатів із групою здорових, були отримані наступні результати: показник константи тромбінової активності (КТА) $17,26 \pm 2,02$ відн. Од., при нормі $15,22 \pm 3,46$ відн. Од., час згортання крові ЧЗК (t_3) $6,58 \pm 1,37$ хв., при нормі $8,42 \pm 1,68$ хв., інтенсивність коагуляційного драйву ІКД $24,41 \pm 1,4$ відн. Од., при нормі $21,15 \pm 3,7$ відн. Од., показник максимальної щільності згустку МА $592,07 \pm 32,18$ відн. Од., при нормі $525,45 \pm 70,5$ відн. Од., інтенсивність ретракції та лізису згустку (ІРЛЗ) $12,45 \pm 0,19$ відн.од, при нормі $16,45 \pm 1,4$ відн. Од. На **малюнку 4.4.** представлено інтегральний графік (гемовіскозімограму) змін агрегатного стану крові у хворих з злоякісними пухлинами шийки або тіла матки на 7 добу після оперативного втручання. Характер тромбоеластограми свідчить про наявність нормокоагуляції на фоні збереження підвищеної агрегації (**Таблиця 4.4.**).

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Хворі які мають пухлини матки, відносяться до групи ризику тромботичних ускладнень з огляду на особливості патогенезу пухлин та загального стану здоров'я жінок. Найвиразніші тромботичні зміни виявлені у пацієток із злоякісними новоутвореннями матки.

Вкрай важливим є стан гемокоагуляції до операції та в післяопераційному періоді: у хворих на рак тіла матки до оперативного лікування спостерігалось достовірне збільшення протромбінового індексу і міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), гіперфібриногенемія, високий рівень продуктів паракоагуляції, а також зниження активності антитромбіну III та індексу резерву плазміногену в порівнянні з цими показниками у хворих з міомою тіла матки. Після оперативного лікування порушення коагуляційного гемостазу у хворих з онкопатологією тіла матки відображають прискорення загального згортання крові і зниження резерву плазміногену. У жінок з доброякісними та злоякісними захворюваннями тіла матки, які зазнали оперативного лікування, гемокоагуляційні зрушення свідчать про прискорення внутрішньосудинного згортання крові. [7, 20, 23, 12].

В зв'язку з цим нам уявлялося перспективним вивчити стан взаємозалежних систем гемостазу у хворих з пухлинами репродуктивної системи у періопераційному періоді як при неускладненому перебігу, так і при тромбозах, тромбоемболіях, кровотечах і на цій основі визначити діагностичні критерії розвитку тромбогеморагічних ускладнень, а також шляхи профілактики і комплексної корекції.

В даний час не викликає сумніву, що ключовою ланкою в комплексі профілактичних заходів щодо попередження післяопераційних флеботромбозів і зв'язаних з ними тромбоемболій, є раннє виявлення контингенту хворих з високим ризиком розвитку тромботичних ускладнень. Діагностика стану

тромбонебезпеки на ранньому етапі дозволяє здійснювати своєчасну й адекватну корекцію розладів агрегатного стану крові, яка виконує роль превентивної терапії післяопераційних тромбоутворення. [12, 19, 27, 54].

В магістерській роботі для виявлення закономірностей розладів агрегатного стану крові була досліджена система гемостазу 30 хворих з злоякісними пухлинами жіночої репродуктивної системи до операції і зміни стану гемокоагуляції у результаті екстирпації матки. Проведені дослідження в передопераційному періоді встановили виражену активацію судинно – тромбоцитарної ланки гемостазу за даними НПТЕГ: підвищення показників інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК), початкового показника агрегатного стану крові у час (А0) та показника часу контактної фази коагуляції R(t1). Крім того, активувалась плазматична ланка системи гемостазу, про що свідчало підвищення таких амплітудних та хронометричних показників НПТЕГ як КТА, ЧЗК, ІКД, ІПС, МА, Т, а також спостерігались зміни фібринолітичної активності крові про що свідчив показник ІРЛЗ. Ці результати підтверджуються і даними літератури [27, 19]. Таким чином, треба враховувати перевагу процесів тромбоутворення над процесами фібринолізу у даного контингенту хворих і розцінювати активацію прокоагулянтної системи, як додатковий фактор, що бере участь у забезпеченні механізмів гіперкоагуляційного стану.

Виявлені у хворих з злоякісними пухлинами шийки та тіла матки генералізована активація процесу згортання й агрегації клітин крові є характерним для І стадії ДВЗ – синдрому – стадії гіперкоагуляції. При хронічному перебігу процесу гіперкоагуляція зберігається тривалий час завдяки компенсаторним механізмам протизгортаючої системи, однак є небезпечною як в аспекті тромбоемболічних післяопераційних ускладнень, так і в аспекті переходу патологічного процесу в гострий ДВЗ – синдром.

Для виявлення закономірностей змін агрегатного стану крові у післяопераційному періоді, система гемостазу була досліджена в динаміці у 30 хворих яким здійснено екстирпацію матки з придатками. Визначення імовірності внутрішньосудинного тромбоутворення стало більш

результативним та достовірним після використання у практиці методу НПТЕГ, який дозволяє оцінити кінетику тромбоутворення у реальному часі, та дослідити усі ланки гемостазу судинно – тромбоцитарної, коагуляційної, фібринолітичної.

З метою визначення найбільш раціональної медикаментозної тромбопрофілактики у періопераційному періоді ми досліджували 1 групу хворих (n=15), яким за 12 годин до операції було введено п/ш бемипарин 3500 ОД та на протязі 7 днів після операції призначався бемипарин 3500 ОД 1 раз на добу. 2 група хворих (n=15) отримала за 12 годин до операції п/ш еноксапарин 40мг та після операції 1 раз на добу п/ш еноксапарин 40 мг на протязі 7 днів.

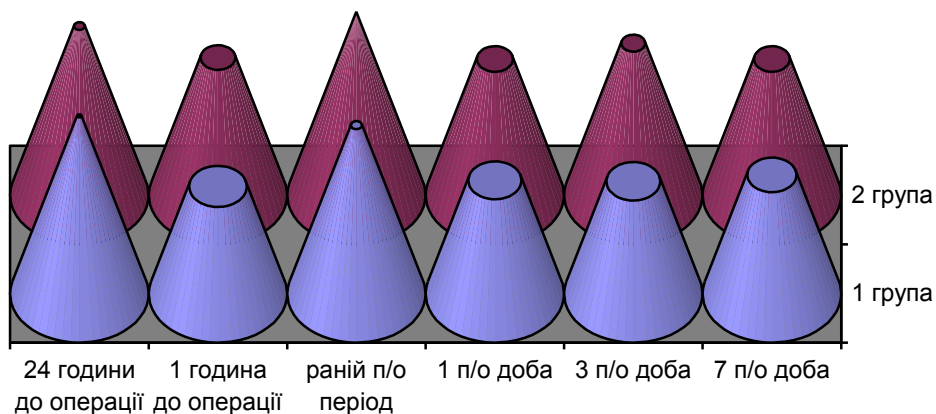
Вибір таких препаратів обумовлений наступними перевагами в порівнянні з іншими НМГ: присутність на ринках України, відносно великий обсяг вивченості, накоплений досвід застосування, більш виражений вплив на вихід у кровообіг тканевого інгібітору зовнішнього шляху згортання, найбільша плазмова активність, тривалість дії та напіввиведення, мінімальна геморагічна активність.

Моніторинг профілактики бемипарином та еноксапарином проводився по одним і тим же гемостазіологічним параметрам. З усіх показників самим чуттєвим для контролю за терапією бемипарином та еноксапарином були показники коагуляційної ланки - КТА, ЧЗК, ІКД, ІПЗ, МА, Т, ІРЛЗ. Динаміка цих показників НПТЕГ у порівнянні з показниками НПТЕГ 2-ої групи зображена на малюнках 5.1., 5.2., 5.3, 5.4, 5.5, 5.6. Також, але менш чутливими були показники інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК), початкового показника агрегатного стану крові у час (А0) та показника часу контактної фази коагуляції R(t1), НПТЕГ, які дозволяли отримати достовірні дані стосовно судинно – тромбоцитарної ланки гемостазу Малюнки 5.7, 5.8, 5,9, 5.10. Вже на першу добу післяопераційного періоду після антикоагулянтної профілактики були отримані такі результати амплітудних і часових констант НПТЕГ: показник константи тромбінової активності (КТА) $14,36 \pm 3,44$ відн. Од., при нормі $15,22 \pm 3,46$ відн. Од., час згортання крові ЧЗК (t3) $7,34 \pm 1,03$ хв., при нормі

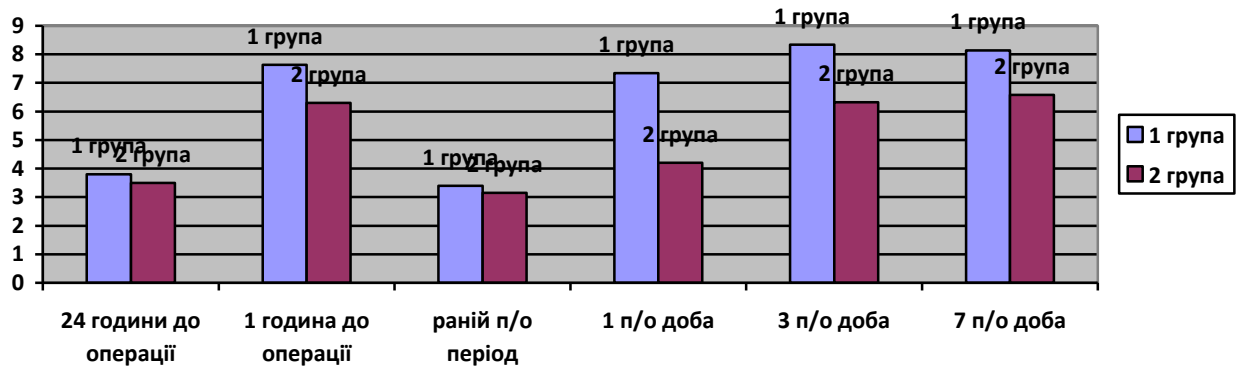
8,42±1,68 хв., інтенсивність коагуляційного драйву ІКД 18,67±3,3 відн. Од., при нормі 21,15±3,7 відн. Од., показник максимальної щільності згустку МА 476,5±22,3 відн. Од., при нормі 525,45±70,5 відн. Од., інтенсивність ретракції та лізису згустку (ІРЛЗ) 15,23±0,25 відн. од, при нормі 16,45±1,4 відн. Од. Все це вказує на достовірне зменшення коагуляційної спроможності крові.

А також амплітуда показника інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК) 79,57±9,04 відн. Од. (у 1 групі), при нормі 84,3±10,91 відн. Од., початковий показник агрегатного стану крові у час t0 (А0) 183,11±3,7 відн. Од, при нормі 222,25±15,33 відн.од. (у 1 групі), час контактної фази коагуляції R(t1) 2,12±0,11 хв.(у 1 групі), це вказує на достовірне зниження спонтанної агрегації тромбоцитів.

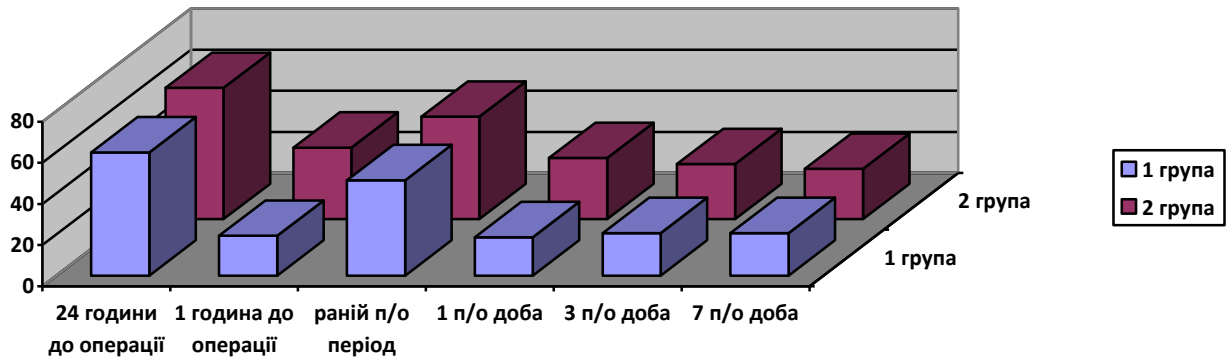
При порівнянні із групою здорових, отримані наступні дані: послаблення показника константи тромбінової активності (КТА) на 5% у першій групі , прискорення часу згортання ЧЗК(t3) лише на 12,8% у першій групі, сповільнення індексу коагуляційного драйву (ІКД) на 11% у першій групі, зменшення максимальної амплітуди згустку (МА) на 9,3% у першій групі, уповільнення інтенсивності ретракції та лізису згустку (ІРЛЗ) на 7% у першій групі. Аналіз агрегатного стану крові хворих з злоякісними пухлинами жіночої репродуктивної системи у динаміці показує можливість використання НПТЕГ для ранньої діагностики ступеня розладів гемостазу і контролю проведення антикоагулянтної терапії.



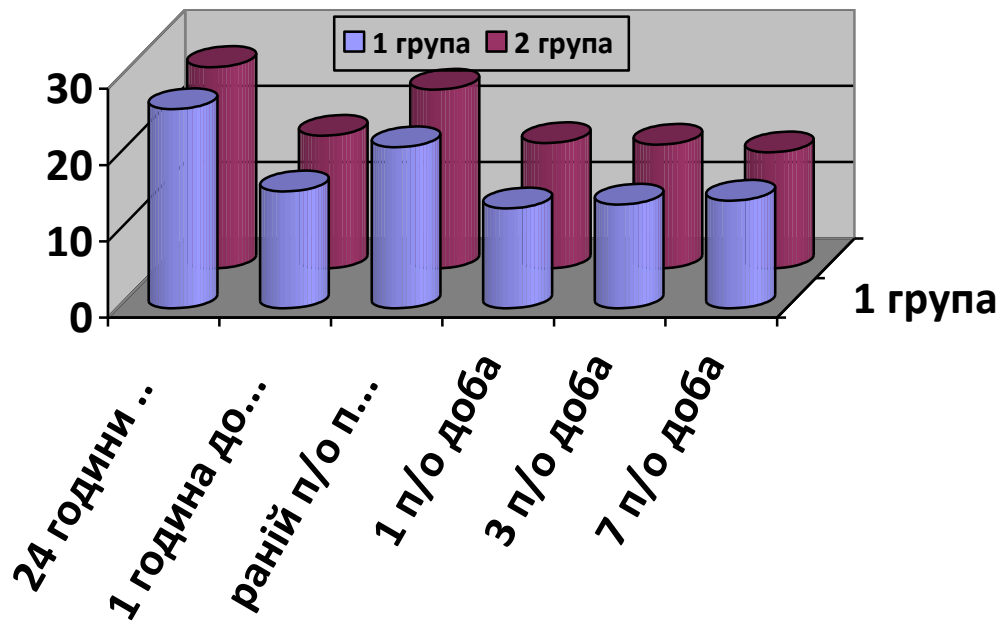
Малюнок 5.1. Динаміка показника КТА на протязі дослідження



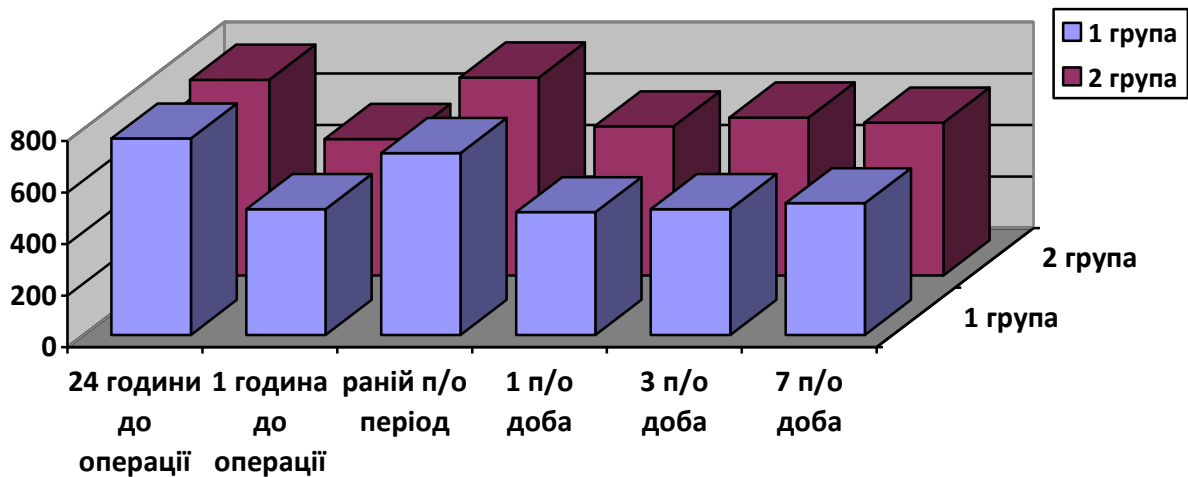
Малюнок 5.2. Динаміка показника Час згортання крові (ЧЗК) на протязі дослідження.



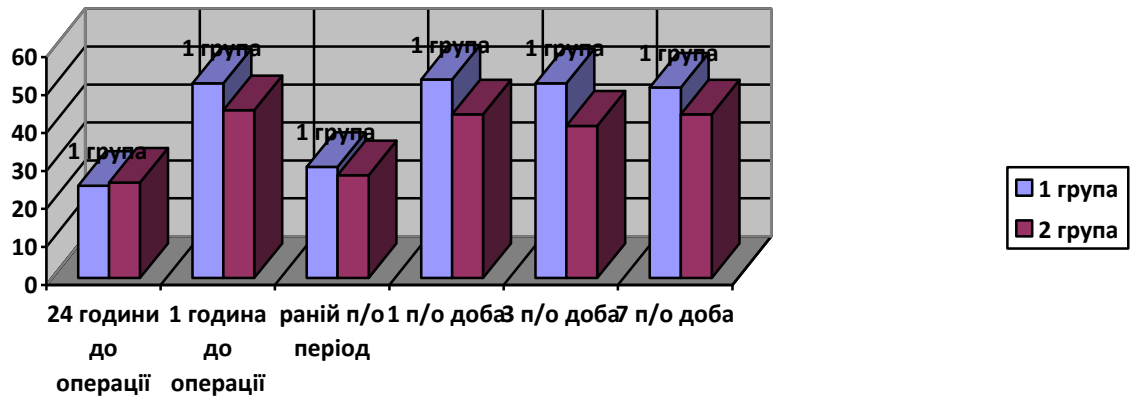
Малюнок 5.3. Динаміка показника Інтенсивність коагуляційного драйву (ІКД) на протязі дослідження.



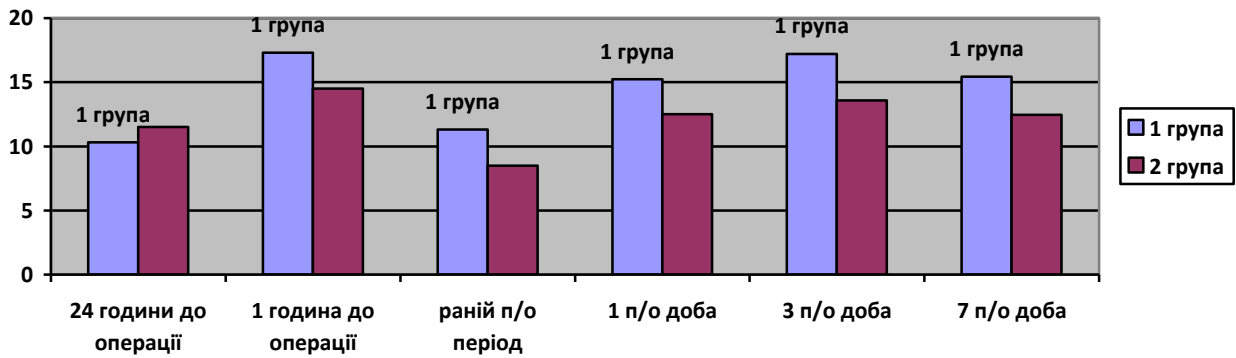
Малюнок 5.4. Динаміка показника Інтенсивності полімеризації згустку (ІПЗ) на протязі дослідження.



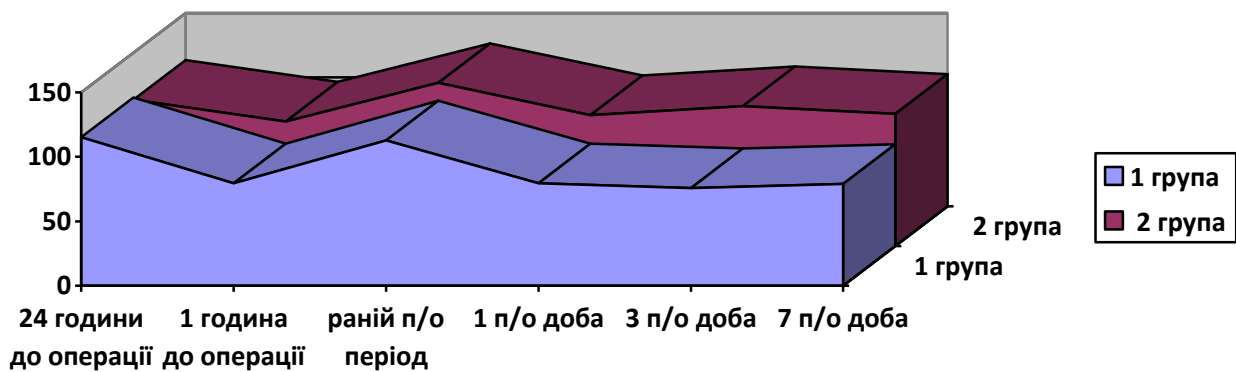
Малюнок 5.5. Динаміка показника максимальної амплітуди (щільність згустку – МА) на протязі дослідження.



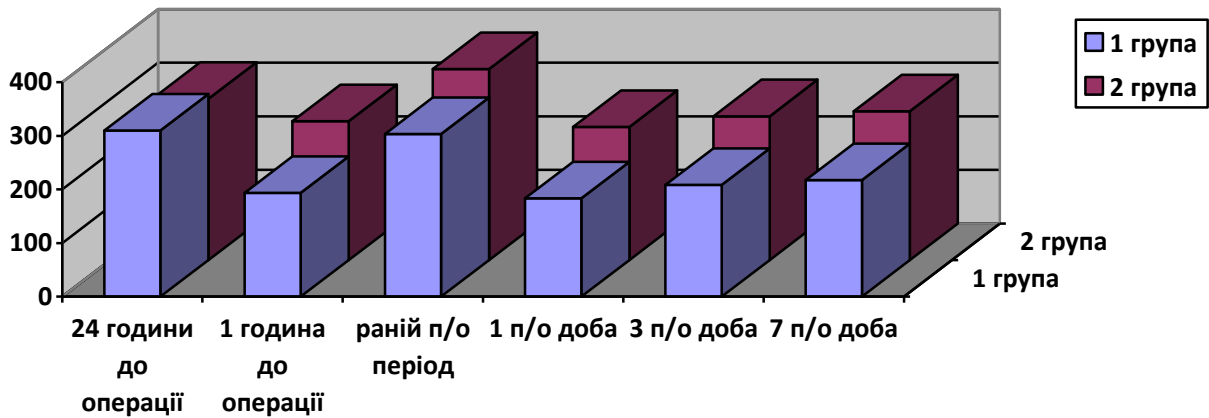
Малюнок 5.6. Динаміка показника Т на протязі дослідження



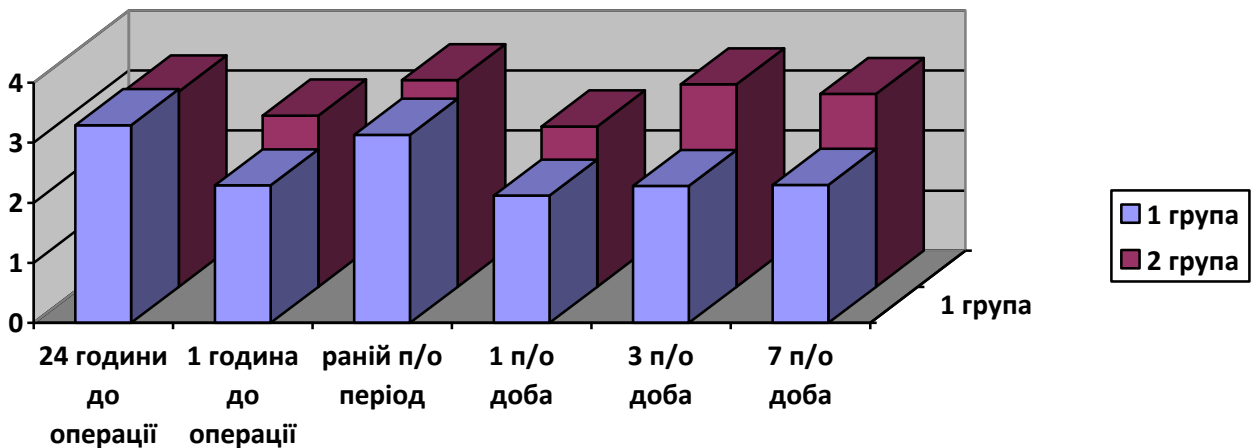
Малюнок 5.7. Динаміка показника ІРЛЗ на протязі дослідження



Малюнок 5.8. Динаміка показника Інтенсивності контактної коагуляції (ІКК) на протязі дослідження



Малюнок 5.9. Динаміка показника початкового агрегаційного стану крові (A0)



Малюнок 5.10. Динаміка показника Час контактної фази коагуляції (R(t1))

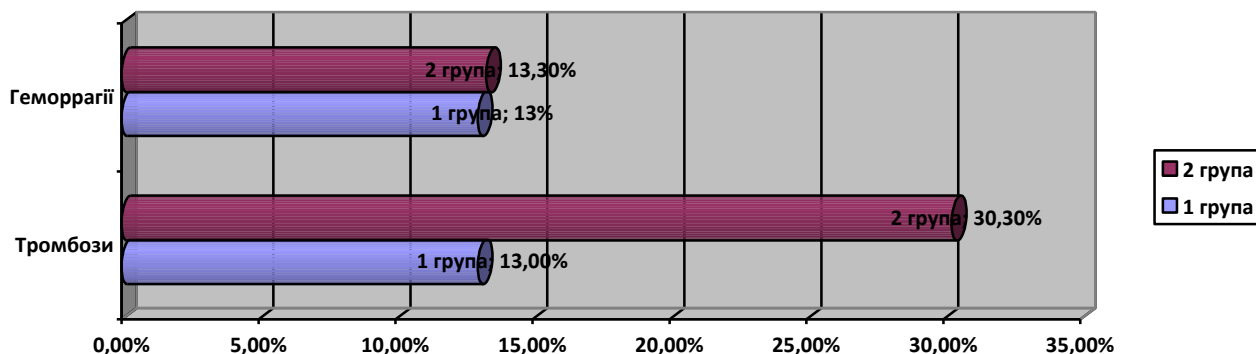
З вищевказаних діаграм ми бачимо, що використання бемипарину 3500 ОД для профілактики післяопераційних тромбоемболічних ускладнень у хворих з злоякісними пухлинами жіночої репродуктивної системи, які мають у патогенезі гіперкоагуляційну спрямованість гемостазу, до операції за 12 годин, та в післяопераційному періоді, достовірно ефективніше, аніж використання для цих цілей еноксапарину 40 мг. Це ми бачимо вже за 1 годину до операції (уповільнення часу згортання крові та достовірне зниження інтенсивності коагуляційного драйву). Також зменшення структурної гіперкоагуляції по

показникам МА, Т. Зменшення показників швидкості та ступеня агрегації тромбоцитів та зниження спонтанної агрегації тромбоцитів (А0, ІКК, R(t1)).

Фармакологічна профілактика тромбоеморагічних ускладнень у комбінації з неспецифічною тромбопрофілактика багато в чому підсумовує ефекти, одержувані при кожній із методик. Клінічним підтвердженням отриманих лабораторних даних з'явилася кількість розвитку післяопераційних тромбоеморагічних ускладнень. У хворих 1 групи спостерігалися тромбози глибоких вен, що клінічно протікали бессимптомно і склали тільки 13% (2 пацієнт). У 2 хворих (13%) післяопераційний період ускладнився відповідно на 2 (1 жінка) та 5 (1 жінка) добу кровотечею з виразки шлунка, кровотечу було зупинено консервативними методами.

При дослідженні в динаміці показників гемостазу після оперативного втручання у 15 хворих у пухлинами жіночої репродуктивної системи (2 група), яким до операцій, та в післяопераційному періоді використовувався п/ш еноксапарин 40 мг 1 р. на добу. Було виявлено ряд закономірностей. По-перше, оперативне втручання супроводжується вже на 1 добу після операції значною активацією прокоагулянтної та судинно – тромбоцитарної ланок гемостазу у фібринолізу. По-друге, напруженість у системі гемостазу, поступово убуваючи, зберігається протягом 7 днів. По-третє, характерною рисою реагування системи гемостазу у хворих пухлинами репродуктивної системи на екстирпацію матки з придатками є трансформація хронічного ДВЗ в підгострий ДВЗ-синдром. По-четверте, незважаючи на проведені заходи профілактики тромбоеморагічних ускладнень, у 5 (33,3%) з 15 хворих з злоякісними пухлинами репродуктивної системи у жінок на 4-7 добу після екстирпації матки з придатками розвився ДВЗ синдром з тромбоеморагічними проявами: тромбози спостерігались у 3 хворих (20%), з них у 2 хворих (13%) розвився тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок, у 1 (7%) хворого післяопераційний період ускладнився ТЕЛА, пацієнт був переведений у відділення інтенсивної терапії з подальшим вилікуванням. Кровотечі спостерігались у 2 хворих (13,3%) з гострої виразки 12-палої кишки.

На діаграмі 5.11. представлена кількість тромбоеморагічних ускладнень, після оперативного втручання у хворих з пухлинами жіночої репродуктивної системи в залежності від застосованих профілактичних заходів.



Ускладнення у вигляді тромбозів у хворих 1 групи складала 13%, що в 2,5 разів менше, ніж у хворих 2-ої групи. Основні показники крові в найближчому післяопераційному періоді і перед випискою максимально наближені до показників середньостатистичної норми.

Таким чином, порівняльна оцінка застосованих методів профілактики дозволяє зробити висновок про переважну ефективність використання методики, яка включає бемипарин 3500 та неспецифічну тромбопрофілактику (еластичне бинтування нижніх кінцівок). Отже, практичне застосування комбінованої профілактики післяопераційних тромбоеморагічних ускладнень у хворих з злоякісними пухлинами жіночої репродуктивної системи повинно спиратися на характер і ступінь вихідних розладів системи гемостазу.

Резюмуючи вищевикладене, можна сказати, що виявлені нами у хворих з злоякісними пухлинами жіночої репродуктивної системи порушення в системі гемостазу, відповідні хронічному перебігу ДВЗ синдрому, є безумовно, патогенетичними і визначають характер виникаючих ускладнень.

Було б невірним вважати, що зниження числа тромбозів і кровотеч викликано тільки ранньою діагностикою ДВЗ синдрому та його корекцією. Чималу роль у цьому грають і інші фактори, такі як скорочення часу оперативного втручання, адекватна передопераційна терапія супутніх захворювань, поліпшення якості анестезіологічного забезпечення, тощо. Проте

зрозуміло, що в профілактиці тромбогеморагічних ускладнень рання діагностика розладів гемостазу, їх адекватна і своєчасна корекція – важливий момент. Безумовно, що ще багато років вона буде предметом пильної уваги фахівців багатьох спеціальностей.

Висновки

1. У пацієток з злоякісними пухлинами жіночої репродуктивної системи перед гістректомією виявлені гіперагрегаційні та гіперкоагуляційні порушення у системі гемостазу, характерні для хронічного ДВЗ – синдрому, які проявляються відхиленням від норми показників НПТЕГ, та полягають у достовірному посиленні спонтанної агрегації тромбоцитів, відзначалось збільшення ступеня показників A0 на 49,7%, R(t1) на 45,2% та ІКК на 48,3%. Та одночасній активації коагуляційної ланки, відзначалось посилення показнику константи тромбінової активності (КТА) на 48,2%, прискорення часу згортання ЧЗК(t3) на 56%, прискорення інтенсивності коагуляційного драйву (ІКД) на 183%, збільшення максимальної щільності згустку (МА) на 45,1%. (хронометрична та структурна гіперкоагуляція) із зменшенням фібринолітичної спроможності гемостазу.
2. У післяопераційному періоді у хворих після екстирпацією матки з придатками відмічалась гіперкоагуляція, активація тромбоцитарного компонента гемостазу, про що свідчили показники НПТЕГ. Пік порушень спостерігались на 1-3 добу після операції, з подальшим збереженням змін коагуляції до 7 доби післяопераційного періоду, що обґрунтовує доцільність застосування пролонгованої тромбопрофілактики.
3. Пацієнтками із злоякісними пухлинами жіночої репродуктивної системи доцільно застосовувати комплексний підхід, що полягає у поєднанні ранньої активізації хворих, еластичного бинтування нижніх кінцівок з фармакологічною тромбопрофілактикою за 12 годин до операції бемипарин 3500 ОД, та після операції через 6 годин бемипарин 3500 ОД п/ш 1 р. на добу протягом 7 днів, що дозволяє знизити виразність порушень у системі гемостазу, впливаючи на коагуляційну ланку гемостазу до забезпечення достовірного зниження показників, що відображують коагуляційні спроможності крові.
4. Використання низькочастотної вібраційної п'єзоелектричної

тромбоеластографії дозволяє оперативно, достовірно оцінити кінетику тромбоутворення від початкової в'язкості до утворення згустку і його фібринолізу, виявити гемокоагуляційні розлади у пацієнтів з екстирпацією матки до і після проведення оперативного втручання протягом тривалого періоду, що дозволяє своєчасно проводити корекцію системи гемостазу.

5. Застосування бемипарину 3500 ОД для тромбопрофілактики виявилось більш ефективним, аніж використання еноксапарину 40 мг це продемонстровано на достовірному зменшенні кількості тромбоемболічних ускладнень з 33,3% (2 група) до 13% (1 група) ($p > 0,05$). Різниці по частоті кровотеч після гістеректомії у післяопераційному періоді не було у обох групах 13,3% (2 група) та 13% (1 група), але фатальних кровотеч не спостерігалось.

Практичні рекомендації

1. Для діагностики та комплексної корекції тромбогеморагічних ускладнень у хворих з злоякісними пухлинами жіночої репродуктивної системи рекомендується дослідження системи гемостазу з використанням методу низькочастотної вібраційної п'єзоелектричної тромбоеластографії, так як його показники чітко відображають усі ланки системи гемостазу.
2. Застосовувати показники НПТЕГ: А0, R(t1), ІКК для контролю судино – тромбоцитарного гемостазу та показники КТА, ЧЗК, ІКД, ІПЗ, МА, Т для контролю коагуляційної ланки, а ІРЛЗ для контролю фібринолітичної активності крові.
3. Корекцію гемокоагуляційних порушень і профілактику післяопераційних тромбогеморагічних ускладнень у хворих з злоякісними пухлинами жіночої репродуктивної системи варто починати комплексно з еластичного бинтування нижніх кінцівок, психологічної підготовки хворого до операції, вибору адекватного методу анестезії та призначення до операції бемипарин 3500 ОД за 12 годин , а після операції через 6 годин продовжити прийом бемипарину 3500 ОД 1 раз на добу протягом 7 днів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бойко В.В. Лечение и профилактика тромбозов и тромбоэмболий у онкологических больных / В.В. Бойко, В.А. Прасол, И.С. Пуляева // Харківська хірургічна школа. – 2011. - №3. – С. 137-140.
2. Принципы профилактики тромбоза и тромбоэмболии в онкологической хирургии / Е.Д. Пашанов, А.Г. Румянцев // Клінічна хірургія. – 2007. - №9. – С. 44-48
3. Винокурова Е.А. Влияние оперативного лечения на гемокоагуляцию у больных раком и миомой тела матки / Е.А. Винокурова // Российский вестник акушера –гинеколога. – 2008. – Т.8, №1. – С. 8-12.
4. Волкова В. Венозный тромбоз в онкологии / В. Волкова, А. Макацария, А. Солопова // Врач. – 2007. -№7. –С. 46-50.
5. Гигантская миома матки, осложненная илеофemorальным тромбозом и тромбоэмболией легочной артерии /Н.И. Тихомирова, О.В. Майорова, В.В. Валетова и др. // Акушерство и гинекология. – 2006. -№3. –С. 53-55.
6. Гистерэктомия как звено сердечно-сосудистого континуума / В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, Т.И. Никитина, Н.М. Подзолкова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – Т.9. №3. – С. 73-79.
7. Деменіна Н.К. Клінічний підхід до лікування тромбозів в акушерстві: діагностика та лікування венозних тромбоемболій: огляд літератури / Н.К. Деменіна, Г.І. Іщенко, Вол. В. Подольський // Здоровье женщины. – 2010. - №6. – С. 69-72.
8. Колядко, Н.Н. Оценка функциональной активности антитромбина III с помощью теста генерации тромбина у онкологических больных Н.Н. Колядко // Международный медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 89-93.
9. Постгистерэктомические нарушения и профилактика их развития /Е.И. Скорбач, И.Н. Щербина, В.В. Лазуренко, О.В. Мерцалова // Международный медицинский журнал. – 2011. – Т. 17, №2. – С. 27-31.

10. Пат. 60931 Україна, МПК Апаратно-програмний комплекс (АПК АРП – ОІМ «Меднорд») для клініко-діагностичних досліджень властивостей крові / Тарабрін О.О., Тютрін І.І., Стеценко О.І., Туренко О.В., Щербаков С.С., Гавриченко Д.Г., Тарабрін П.О.; заявник та патентовласник Одес. Нац. Мед. Уні-т – Опубл. 25.06.2011.
11. Пат. 60932 Україна, МПК (2011) Спосіб оцінки ступеня тромбонебезпечності пацієнта / Тарабрін О.О., Тютрін І.І., Стеценко О.І., Туренко О.В., Щербаков С.С., Гавриченко Д.Г.; заявник та патентовласник Одес. Нац. Мед. Уні-т – Опубл. 25.06.2011.
12. Аллахвердиев Сади Аллахверди оглы. Прогнозирование и профилактика тромботических осложнений у больных с миомой матки после эмболизации маточных артерий и гистерэктомии: дис. ... кпнд. Мед. Наук : 14.00.01 / Аллахвердиев Сади Аллахверди оглы. – М., 2009. – 96с.
13. Бохман Я.В. Антитромботическая терапия и методы ее лабораторного контроля : лекция // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. № 12. – С. 21-32.
14. Бугайцов С.Г. Профилактика тромбоэмболических осложнений у онкогинекологических больных в послеоперационный период / Бугайцов С.Г., А.И. Марченко, А.И. Рыбин // Хірургія України. – 2008. - №1. – С. 56-60.
15. Вавилова Т.В. Гемостазиология в клинической практике: пособие для врачей / Т.В. Вавилова. – СПб. : СПбМУ, 2005. – 92 с.
16. Моисеев С.В. Длительность применения еноксапарина (Клексана) для профилактики тромбоза глубоких вен у онкологических больных / С.В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. – 2009ю - №4. – С. 24-28.
17. Баркаган, З.С. ДВС-синдром в пожилом возрасте – особенности патогенеза, клиники и терапии З.С. Баркаган // Клиническая геронтология. – 2007. – № 4. – С. 41-43.
18. Мазуров, А.В. Физиология и патология тромбоцитов А.В. Мазуров. – М.: Литтерра, 2011. –480 с. 149

19. Бокарев, И.Н. Тромбофилии / И.Н. Бокарев, Л.В. Попова // Врач. – 2010. – № 5. – С. 2-5.
20. Козаченко В. П. Клиническая онкогинекология. Рук–во для врачей / В. П. Козаченко. – М. : Медицина, 2005. – С. 232–233.
21. Копнин Б. П. Современные представления о механизмах злокачественного роста / Б. П. Копнин // Матер. X Росс. онкол. конгр. – М., 2006. – С.
22. Бокерия, Л.А. Тромбофилии у пациентов с венозным тромбозом / Л.А. Бокерия, С.И. Прядко, М.С. Джабаева // Флебология. – 2011. – № 3. – С. 10-13.
23. Воробьева, Н.М. Факторы, определяющие эффективность антикоагулянтной терапии у больных с венозными тромбоэмболическими осложнениями Н.М. Воробьева, Е.П. Панченко, В.В. Воробьева, Н.М. Активируемый тромбином ингибитор фибринолиза, эффективность и безопасность длительной терапии варфарином у больных с венозными тромбоэмболическими осложнениями Н.М. Воробьева, Е.П. Панченко, А.Б. Добровольский // Терапевтический архив. – 2011. – № 12. – С. 43-48. 147
24. Громова, Е.Г. Антикоагулянты у онкологических больных с почечной недостаточностью Е.Г. Громова // Вестник интенсивной терапии. – 2011. – № 2. – С. 18-23.
25. Гуляев, Д.В. Эффективность и перспективы применения антикоагулянтов при лечении больных со злокачественными новообразованиями Д.В. Гуляев // Онкология. – 2010. – Т. 2, № 3. – С. 218-224.
26. Заболотских, И.Б. Диагностика и коррекция расстройств системы гемостаза: руководство для врачей / И.Б. Заболотских, С.В. Синьков, С.А. Шапошников. – М.: Практическая медицина, 2008. – 333 с.
27. Залуцкий, И.В. Риск развития летальной послеоперационной тромбоэмболии легочной артерии у онкологических больных / И.В. Залуцкий, А.А. Касюк, И.С. Прудывус // Вопросы онкологии. – 2011. – Т. 57, № 4. – С. 454-457. 148

28. Касюк, А.А. Ретроспективный анализ антикоагулянтной профилактики у онкологических пациентов, умерших в послеоперационном периоде от тромбоза легочной артерии / А.А. Касюк // Новости хирургии. – 2010. – Т. 18, № 1. – С. 75-79.
29. Кириенко, А.И. Венозный тромбоз в практике терапевта и хирурга А.И. Кириенко, Е.П. Панченко, В.В. Андрияшкин. – М.: «Планида», 2012. – 336 с.
30. Балуда, В.П. Претромботическое состояние. Тромбоз и его профилактика / В.П. Балуда, М.В. Балуда, А.П. Гольдберг, П.Л.Салманов. – М.: «ЗЕРКАЛО-М», 2006. – 297 с.
31. Колядко, Н.Н. Оценка функциональной активности антитромбина III с помощью теста генерации тромбина у онкологических больных Н.Н. Колядко // Международный медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 89-93.
32. Профилактика тромбгеморрагических осложнений в периоперационном периоде у онкологических больных с генетическими формами тромбофилии / А. МакацарияЮ Ею Тропынина, Т. Купцова и др. // Врач. – 2007. - №12. – С.71-72
33. Профилактика тромботических осложнений с помощью фраксипарина у онкогинекологических больных / Г.Н. Зубрихина, О.В. Соменова, А.Л. Елизарова и др.// Фарматека. – 2008. - №18 – С. 86-90.
34. Дубініна В. Г. Переваги діагностичної лапароскопії при поширеному раку яєчників / В. Г. Дубініна, А. І. Рибін, О. В. Лук'янчук // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2012. – № 1. – С. 114–116
35. Лычев, В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови В.Г. Лычев. – Н. Новгород.: Издательство НГМА, 2008. – 191 с.
36. Маджуга, А.В. О клинической значимости Д-димера в диагностике и лечении тромбозных осложнений и ДВС-синдрома у онкологических больных / А.В. Маджуга, О.В. Соменова, А.Л. Елизарова // Анестезиология и реаниматология. – 2008. – № 5. – С. 55-57.

37. Баркаган, З.С. Основы пролонгированной профилактики и терапии тромбозов антикоагулянтами непрямого действия: метод. Указания З.С. Баркаган, А.П. Момот, И.А. Тараненко, О.В. Беспалова. – Барнаул, 2005. – 64 с.
38. Мамаев, А.Н. Коагулопатии: руководство А.Н. Мамаев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 264 с.
39. Мамаев, А.Н. Практическая гемостазиология А.Н. Мамаев. – 2014.
40. Мелкумян, А.Л. Мониторинг эффективности применения прямых антикоагулянтов / А.Л. Мелкумян, А.Л. Берковский, Р.С. Кишинец, А.А. Козлов // Гематология и трансфузиология. – 2013. – Т. 58, № 1. – С. 32-38.
41. Момот, А.П. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности А.П. Момот. – Барнаул, 2011. – 138 с.
42. Варданян А.В. Послеоперационные венозные тромбозы – реальная опасность и современные методы профилактики \ А.В. Варданян // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2008. - № 1. – С. 67-72.
43. Варданян А.В. Рациональная лечебно-диагностическая тактика при профилактике послеоперационных венозных тромбозов /А.В. Варданян // Анналы хирургии. – 2007. - №2. – С. 53-59.
44. Винник Ю.А. Использование бемипарина натрия в профилактике венозных тромбозов при полостных операциях у онкологических больных/ Винник Ю.А., В.А. Маланов, А.Г. Лобортас// Український журнал екстремальної медицина . – 2010. - №3. – С. 126-133.
45. Птушкин, В.В. Рекомендации по профилактике и лечению тромбозов вен и тромбозов у больных с онкологическими заболеваниями В.В. Птушкин // Онкогематология. – 2009. – № 2. – С. 75-78.
46. Пчелинцева, Т.А. Оценка плазменного гемостаза у больных с послеоперационным венозным тромбозом / Т.А. Пчелинцева, О.И. Лопырева, Р.Н. Шишина // Флебология. –2011. – № 3. – С. 29-31. 150
47. Савченко, В.Г. Практические рекомендации по применению метода тромбодинамики в клинико-лабораторной диагностике системы гемостаза В.Г. Савельев. – М., 2011. – 49 с.

48. Свиридова, С.П. Рак, тромбозы и гепарины – современное состояние проблемы / С.П. Свиридова, О.В. Соимова, А.В. Сытов, Е.С. Чучуев // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2013. – Т. 24, № 2. – С. 11-20.
49. Семиглазов, В.Ф. Антикоагулянты в профилактике и лечении венозной тромбоземболии у больных злокачественными опухолями / В.Ф. Семиглазов, Г.А. Дашян, В.В. Семиглазов // Фарматека. – 2010. – № 6. – С. 21-29.
50. Соимова, О.В. Профилактика тромботических осложнений с помощью Фрагмина у онкологических больных, получавших химиотерапию / О.В. Соимова, А.В. Маджуга, А.Л. Елизарова, Г.Н. Зубрихина // Современная онкология. – 2009. – Т. 11, № 1. – С. 45-49.
51. Сулимов, В.А. Профилактика венозных тромбоземболий В.А. Сулимов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 112 с. 151
52. Шевченко, Ю.Л. Профилактика тромбоземболических осложнений у онкологических больных / Ю.Л. Шевченко, Ю.М. Стойко, М.Н. Замятин и др. // Колопроктология. – 2011. – № 3. – С. 35-40.
53. Шилова, А.Н. Изменения в системе гемостаза при некоторых злокачественных опухолях / А.Н. Шилова, А.Ф. Лазарев // Российский онкологический журнал. – 2013. – № 2. – С. 9 - 11.
54. Шиффман, Ф.Д. Патология физиология крови Ф.Д. Шиффман. – М.: Бином, 2009. – 387 с.
55. Шойхет, Я.Н. К обоснованию новой технологии негепаринового усиления антикоагулянтных свойств свежзамороженной плазмы при заместительной гемокомпонентной терапии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови / Я.Н. Шойхет, А.П. Момот Проблемы клинической медицины. – 2008. – № 5-6. – С. 130-144. 152
56. Клиническая онкогинекология: Руководство для врачей / Под ред. В.П. Козаченко. – М.: Медицина, 2005. – 376с.: ил.

57. Винокурова, Е.А. Влияние оперативного лечения на гемокоагуляцию у больных раком и миомой матки / Е.А. Винокурова // Российский вестник акушера-гинеколога. 2008. - №1. - С. 8-12.
58. Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований женских половых органов // Образовательный курс Европейского общества по медицинской онкологии. – Москва, 20–21 июня 2006. – С. 196–198.
59. Баринов В. В. Опухоли женской репродуктивной системы / В. В. Баринов, А. Г. Блюменберг. – М. : МИА, 2007. – С. 221–315.
60. Бесова Н. С. Принципы лечения распространенного рака яичников / Н. С. Бесова, С. В. Хохлова // Вместе против рака. – 2006. – № 1. – С.23–34.
61. Боброва Т. С. Экспрессия опухолей ассоциированных белков при раке яичников / Т. С. Боброва, К. И. Жордания, Ю. В. Чуев // Опухоли женской репродуктивной системы «Маммология/онкогинекология». – 2008. – Т. 1. – С. 65–72.
62. Давыдов М. И. Онкология: национальное руководство / М. И. Давыдов, В. И. Чиссов. – М. : ГЭОТАР–Медиа, 2008. – С. 814 – 815.
63. Использование опухолей ассоциированных маркеров для диагностики и контроля за эффективностью терапии у больных распространенным раком яичников. Пособие для врачей / Н. С. Сергеева, Н. В. Ермошина, М. П. Мишунина и др. . – М., 2005. – С. 3–8.
64. Порханова Н. В. Роль генетического скрининга в профилактике, диагностике и лечении рака яичников : дис. доктора мед. наук / Н. В. Порханова. – Краснодар, 2008. – 229 с.
65. Диагностика и комплексная коррекция состояния тромбоопасности больных раком эндометрия / О.А. Тарабрин, А.В. Туренко, С.О. Тарасенко и др.; под ред. Г.Т. Каирова // Диагностика, лечение и профилактика тромбозов и тромбоземболий. – Томск, 2011 – С. 33-36.
66. Диагностика, прогнозирование и комплексная коррекция нарушений в системе регуляции агрегатного состояния крови (РАСК) у больных, перенесших

экстирпацию матки / В.Н. Запорожан, О.О. Тарабрин, С.Р. Галич и др. // Здоровье женщины. – 2011. - №3 (59). – С. 64-66.

67. Залуцкий И.В. Риск развития летальной послеоперационной тромбоэмболии легочной артерии у онкологических больных / И.В. Залуцкий, А.А. Касюк, И.С. Прудывус // Вопросы онкологии. – 2011. – Т. 57. -№4. – С. 454 – 457.

68. Использование бемипарина в комплексной профилактике и коррекции нарушений гемокоагуляции и больных с раком тела матки на этапах хирургического лечения / О.А. Тарабрин, А.В. Туренко, С.С Щербаков и др. // Здоровье женщины. – 2010. - №4 – С. 130-133.

69. Кузнецов В.В., Козаченко В.П., Лебедев А.И. и др. Рак шейки матки // Клиническая онкогинекология. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2005.-С. 101-154.

70. Сидорова, И.С. Лечение и профилактика нарушений в системе гемостаза в акушерско-гинекологической практике / И.С. Сидорова, Т.В. Овсянникова, Н.А. Шешукова // Гинекология. 2005. - 7. - №2. - С. 93-96.

71. Рак молочной железы и яичников. Роль наследственных факторов / Т. Ю. Смирнова, Л. Н. Любченко, Н. И. Поспехова и др. // Опухоли женской репродуктивной системы : маммология, онкогинекология. – 2007. – Т. 4. – С. 90–96.

72. Смирнова Т. Ю. Наследственные факторы в заболеваниях репродуктивной системы женщин: рак молочной железы и яичников / Т. Ю. Смирнова, Л. Н. Любченко, Н. И. Поспехова и др. // Опухоли женской репродуктивной системы : маммология, онкогинекология. – 2007. – № 7. – С. 90–96.

73. Стенина М. Б. Спорные вопросы в лечении рака яичников / М. Б. Стенина // Онкология : Трудный пациент. – 2006. – Т.4, № 11. – С. 9–14.

74. Сухин В.С. Метастатическое поражение яичников при раке шейки матки // Онкология. 2008. - Т. 10. - №3. - С. 374-376.

75. Умарова С.Г., Зикиряходжаев Д.З. Прогноз генерализации рака шейки матки после лечения // Материалы II Всесоюзного симпозиума. Киев, 1991.- С.119.
76. Altinbas, M., Coskun H.S., Er O. et al. A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low molecular weight heparin in small cell lung cancer / M. Altinbas, H.S. Coskun, O. Er et al. // J. Thromb. Haemost. – 2007. – Vol. 2. – P. 1266-1271.
77. Auwerda, J.J. Microparticle-associated tissue factor activity and venous thrombosis in multiple myeloma / J.J. Auwerda, Y. Yuana, S. Osanto et al. // Thromb Haemost. – 2011. – Vol. 105, N 1. – P. 14-20. 153
78. Basavaraj, M.G. Differential ability of tissue factor antibody clones on detection of tissue factor in blood cells and microparticles / M.G. Basavaraj, J.O. Olsen, B. Osterud, J.B. Hansen // Thromb. Res. – 2012. – Vol. 130, N 3. – P. 538- 546.
79. Borsig, L. Antimetastatic activities of heparins and modified heparins. Experimental evidence / L. Borsig // Thromb. Res. – 2010. – Vol. 125. – P. S66-S71.