

О. О. Тарабрін<sup>1</sup>, О. С. Кушнір<sup>2</sup>

## Дозозалежний ефект беміпарину у хворих з онкологічно зумовленою механічною жовтяницею при різноманітних розладах системи гемостазу

<sup>1</sup>Одеський національний медичний університет,<sup>2</sup>Військово-медичний клінічний центр Південного регіону, м. Одеса**Ключові слова:** система гемостазу, механічна жовтяниця, пухлини гепатодуоденальної зони, беміпарин.

Мета дослідження полягала в аналізі дозозалежного ефекту беміпарину у хворих на механічну жовтяницю на тлі онкологічних захворювань гепатобіліарної системи. Використовуючи низькочастотну п'єзоелектричну гемовіскозиметрію, обстежили 70 пацієнтів із декомпенсованим типом реакції на гіпоксію. Хворі I групи (n=34) отримували тромбопрофілактику беміпарином 2500 ОД 1 раз на добу протягом тижня, починаючи через 6 годин після оперативного втручання. Пацієнти II групи (високого ризику тромботичних ускладнень, n=36) отримували 3500 ОД 1 раз на добу. Профілактика післяопераційних тромбгеморагічних ускладнень у хворих на механічну жовтяницю має спиратись на визначення ризику тромботичних ускладнень і ступеня вихідних розладів системи гемостазу. Диференційний підхід до корекції розладів гемостазу у хворих на механічну жовтяницю дозволяє знизити кількість випадків тромбозу на 48,2%.

### Дозозависимый эффект бемипарина у больных с онкологически обусловленной механической желтухой при различных расстройствах системы гемостаза

О. О. Тарабрін, О. С. Кушнір

Целью исследования был анализ дозозависимого эффекта бемипарина у больных механической желтухой на фоне онкологических заболеваний гепатобилиарной системы. С использованием низкочастотной пьезоэлектрической гемовискозиметрии обследовали 70 пациентов с декомпенсированным типом реакции на гипоксию. Больные I группы (n=34) получали тромбопрофилактику бемипарином 2500 ЕД 1 раз в сутки в течение недели, начиная через 6 часов после оперативного вмешательства. Пациенты II группы (высокого риска тромботических осложнений, n=36) получали 3500 ЕД 1 раз в сутки. Профилактика послеоперационных тромбгеморрагических осложнений у больных механической желтухой должна опираться на определение риска тромботических осложнений и степень исходных расстройств системы гемостаза. Дифференцированный подход к коррекции нарушений гемостаза у больных механической желтухой позволяет снизить количество случаев тромбоза на 48,2%.

**Ключевые слова:** система гемостаза, механическая желтуха, опухоли гепатодуоденальной зоны, бемипарин.**Патология.** – 2013. – №3 (29). – С. 19–24

### Dose-dependent effect of bempiparine in patients with oncologically conditioned obstructive jaundice et various disorders of hemostasis

О. О. Тарабрін, О. С. Кушнір

The aim of the study was to analyze the dose-dependent effect of bempiparine in patients with obstructive jaundice (OJ) due to oncological diseases of the hepatobiliary system. 70 patients with decompensated type of reaction to hypoxia were examined using low-frequency vibration piezoelectric hemoviscosymetry (LVPH). Patients of the 1st group (n=34) were getting thromboprophylaxis with bempiparine 2500 U 1 time per day during the week, starting 6 hours after surgery. The 2nd group of high risk of thrombotic complications (n=36) received 3500 U once a day. Postoperative thrombohemorrhagic complications prevention in patients with OJ should be based on the assessment of the risk of thrombotic complications and the degree of initial hemostasis disorders. Differentiated approach to the hemostasis correction in patients with OJ allows reducing the incidence of thrombosis by 48.2%.

**Key words:** system of hemostasis, mechanical jaundice, hepatoduodenal zone tumor, bempiparine.**Pathologia.** 2013; №3 (29): 19–24

Зберігається висока частота захворюваності населення на хвороби органів гепатопанкреатодуоденальної зони пухлинного генезу, що призводить до обструкції жовчних протоків і розвитку механічної жовтяниці (МЖ), важкого загального стану хворих, зумовленого не лише МЖ, але й порушеннями функціонального стану печінки, інших органів і систем, а також іншими чинниками, є причиною високих показників пери- та післяопераційних ускладнень (10,4–52,3%) і летальності (3,8–46,2%), визначаючи актуальність проблеми [3–5]. Найчастішою причиною розвитку механічної жовтяниці є пухлини голівки підшлункової залози, великого сосочка дванадцятипалої кишки, котрі при-

зводять до обструкції біліарного тракту в 10–12% [1,6]. Актуальність проблем, що пов'язана із профілактикою і лікуванням тромбоемболічних ускладнень у хворих на МЖ, зумовлена низкою причин. Механічна жовтяниця є причиною порушення надходження жовчі в кишечник, призводить до зменшення чи припинення усмоктування вітаміну К і збільшенню дефіциту факторів VII, X, II, IX. Безпосередньо механічна жовтяниця призводить до прогресування ураження паренхіми печінки, котре надалі зумовлює додаткове зниження рівня чинників V, VIII. Цей вид порушення гемостазу визначають у 39% хворих; він збільшується з подовженням жовтяничного періоду, у занедбаних випадках досягаючи 100% випадків [2].

Дослідження останніх років показують, що у хворих на механічну жовтяницю нерідко виникають геморагічні ускладнення, тромбози й емболії [7]. Головна роль у розвитку цих ускладнень належить порушенням із боку так званих гуморальних регуляторних систем організму – згортаючої, фібринолітичної, калікреїн-кінінової [9,10]. Саме ці розлади мікрореології й коагулянтних властивостей крові, мікротромбо- і мікрофібринемболії, зміна проникності капілярів знаходяться в основі порушення кровообігу життєво важливих органів і є основною причиною їхньої функціональної недостатності [8,11].

Сучасні погляди на порушення процесів гемокоагуляції тісно пов'язані зі змінами, що відбуваються в системі мікроциркуляції, особливо якщо врахувати, що розвиток як тромбозів, так і гострих фібринолітичних кровотеч може відбуватись на тлі дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ-синдром), який починається з агрегації формених елементів і стазу в мікросудинах [11,12].

Порушення в системі гемостазу у хворих на МЖ призводять до тромбозів у системі мікроциркуляції у практично 90% тих, хто помер від цієї патології. Однак результати коагулограми під час лікування цих пацієнтів найчастіше показують коливання в межах норми. Така колосальна розбіжність між лабораторними і секційними даними свідчить, що лабораторні методи дослідження гемостазу мають низьку кореляцію із процесами тромбоутворення. Визнаючи порушення гемокоагуляції як однієї з основних ланок патогенезу механічної жовтяниці, базису не лише для тромбогеморагічних ускладнень (ТГУ), але й для інших типів ускладнень, здійснюючи корекцію цього стану, необхідно шукати шляхи підвищення якості діагностики гемокоагуляційних розладів.

#### **Мета роботи**

Проаналізувати дозозалежний ефект беміпарину у хворих на механічну жовтяницю на тлі онкологічних захворювань гепатобіліарної системи.

#### **Пацієнти і методи дослідження**

Клінічний матеріал представлений 70 пацієнтами, які перебували на лікуванні в період із 2011 до 2013 р. на базі відділень хірургії та інтенсивної терапії Військово-медичного клінічного центру Південного регіону (Одеса). Критерії залучення у дослідження: наявність у пацієнтів онкологічного захворювання, що призвело до розвитку механічної жовтяниці, верифікованої за допомогою лабораторних досліджень, комп'ютерної томографії або УЗД; інформована письмово оформлена згода хворих на участь у дослідженні. Критерії виключення: відмова пацієнта від участі в дослідженні, від компонентів терапії, переливання компонентів крові (з релігійних причин), активні або у стадії ремісії захворювання, що безпосередньо впливають на стан системи гемостазу (всі форми гемофілії, антифосфоліпідний синдром, верифіковані тромбофілії тощо); наявність гострого порушення мозкового кровообігу, ТГВ, ТЕЛА, тромбозів іншої локалізації, варикозної хвороби нижніх кінцівок, хронічної недостатності функції органів і систем у термінальній стадії.

Результати статистично опрацювали за методом Стьюдента з обчисленням середнього арифметичного (M), середнього квадратичного відхилення (S), критерію достовірності відмінності середніх величин (t). Відмінності вважали достовірними, якщо p менше ніж 0,05, що відповідає 95% та більшій імовірності безпомилкового прогнозу. Математичне опрацювання результатів дослідження здійснювали після створення бази даних у системі Microsoft за допомогою пакета програм, інтегрованих у систему Microsoft Office, з використанням критерію t Стьюдента.

Обстежили 70 пацієнтів (32 чоловіки, 38 жінок) віком від 44 до 72 років. Першу групу склали 34 пацієнти, які отримували тромбопрофілактику беміпарином 2500 ОД 1 раз на добу протягом тижня, починаючи через 6 годин після оперативного втручання. Хворим призначали корекцію порушень гемостазу згідно з чинними рекомендаціями: низькомолекулярний гепарин (НМГ) беміпарин 2500 ОД 1 раз на добу протягом тижня, починаючи через 6 годин після закінчення оперативного втручання; за наявності ознак кровоточивості призначення НМГ скасовували та призначали гемостатичну терапію (СЗП, вікасол, концентрат протромбінового комплексу, транексамова кислота). Друга група (36 хворих) – пацієнти з високим ризиком, у яких в анамнезі серед супутніх захворювань домінували ішемічна хвороба серця (ІХС), миготлива аритмія та варикозна хвороба нижніх кінцівок. Ці хворі отримували НМГ беміпарин 3500 ОД 1 раз на добу протягом тижня, починаючи через 6 годин після завершення оперативного втручання, згідно з клінічним протоколом «Профілактика тромботичних ускладнень у хірургії, ортопедії і травматології, акушерстві та гінекології» (наказ МОЗ України від 15.06.2007 № 329).

За результатами проби з подвійною локальною гіпоксією верхньої кінцівки, усі хворі характеризувались декомпенсованим типом реакції.

Хворі на МЖ мали до 4 супутніх захворювань. У різних вікових груп структура супутньої патології істотно відрізнялась.

Переважала серцево-судинна патологія, зокрема, гіпертонічна хвороба – у 64 (91,4%) хворих, ішемічна хвороба серця – у 63 (90%) осіб. Значно рідше діагностували гастрит – у 38 (54,3%) пацієнтів, жовчно-кам'яну хворобу – у 21 (30%), цукровий діабет – у 18 (25,7%) і хронічний пієлонефрит – у 7 (10%) хворих.

Ступінь тяжкості механічної жовтяниці, яку визначили в усіх хворих, оцінювали згідно з класифікацією П.М. Напалкова та Н.Н. Артем'євої (1984), визначальними критеріями при цьому були ступінь гіпербілірубінемії і тривалість жовтяничного періоду.

Апаратно-програмний комплекс для клініко-діагностичних досліджень реологічних властивостей крові АРП-01М «Меднорд» призначений для безперервної реєстрації основних параметрів процесу утворення згустку крові і його лізису. Принцип дії приладу полягає в реєстрації в'язкісних характеристик крові або плазми у процесі її згортання шляхом вимірювання енергії

згасання коливань механічного резонансного елемента (зонда), що знаходиться в досліджуваній пробі, вміщеній у термостатичну кювету. Збуджуючий п'єзоелектричний перетворювач призводить до плоских звукових коливань зонда із заданою амплітудою. Механічна енергія згасання коливань зонда, що залежить від зміни характеристик досліджуваного середовища, перетворюється прийомним п'єзоелектричним перетворювачем на електричний потенціал і реєструється потенціометром. При цьому вимірювання досліджуваних характеристик проби відбувається безперервно. Прилад забезпечує виведення на ПК графіка зміни опору досліджуваного середовища коливанням зонда, закріпленого на віброелектричному датчику, а програмне середовище (ІКС ГЕМО-3) забезпечує розрахунок відповідних амплітудних і хронометричних параметрів: А0 – початковий показник агрегатного стану крові, R (t1) – час контактної фази коагуляції, ІКК – інтенсивність контактної фази коагуляції; КТА – константа тромбінової активності; ЧЗК – час згортання крові; ІКД – інтенсивність коагуляційного драйву; ПЗ – інтенсивність полімеризації згустку; МА – максимальна щільність згустку (фібрин-тромбоцитарної структури крові); Т – час формування фібрин-тромбоцитарної структури згустку (час тотального згортання крові), хв; ІРЛЗ – інтенсивність ретракції і лізису згустку.

Показники, що характеризують початкові етапи згортання крові:

«А0» – початковий показник агрегатного стану крові. Коливання його значень залежить від ряду чинників: величина Нt, концентрація білкових фракцій у плазмі, інтенсивність неперервного процесу гемокоагуляції в судинному руслі.

«Т0» – час початку дослідження.

«А1» – показник, що характеризує максимальну зміну агрегатного стану досліджуваної крові на етапі контактної активації (відн. од.). Позначає величину протромбінової активності, контактно-калікреїн-кініно-каскадної реакції крові (відн. од.).

«R» – t1 – (час реакції) – показник часу досягнення А (хв).

«ІКК» – інтенсивність контактної фази коагуляції, що обчислюється емпірично шляхом зіставлення А0-А1/t1. Показник, що характеризує інтенсивність КККК – реакції крові, протромбінової активності, агрегаційну активність тромбоцитів та інших клітин крові (ІФ). У процесі протеолітичного, полімеризаційного і стабілізаційного етапів ІІ-ІІІф згортання крові змінюється її фізико-хімічний стан, наслідком чого є перетворення в'язко-пластичної рідини на в'язко-пружну. На графіку початок процесу відповідає ділянці «К» (tz-t1), названому «константа-тромбін» – часовий показник тромбінової активності.

«К» визначається як час, що минув від кінця періоду реакції (t) до збільшення значень амплітуди (ПКГ) на 100 відносних одиниць від рівня мінімального значення амплітуди (А) за період реакції «r». «К» – основний показник, що характеризує час початку утворення

згустку, залежить від концентрації утворення тромбіну, антитромбінового потенціалу крові, концентрації і функціональної повноцінності фібриногену, чинників протромбінового комплексу. Додатковий показник КТА виявляється емпірично, відповідає  $\text{tg}\alpha=100/\text{K}$ ; характеризує швидкість наростання тромбіноутворення, інтенсивність протеолітичного етапу утворення згустку.

«А3» – показник, що характеризує агрегатний стан крові на етапі початку процесу полімеризації згустку (завершення протеолітичного етапу). На ПКГ «А3» визначається зміною нахилу кута кривої на ( $> 50^\circ$ ); «t3» – (ТСК) – час досягнення «А3».

«ІКД» – (А3-А0) / ТСК – інтенсивність коагуляційного драйву – показник, що характеризує інтегративний вплив про- й антикоагуляційних систем на процес (швидкість) утворення згустку (I + II + IIIф) (поліпетидна формула) ( $\alpha, \beta, \gamma$ ) 2 (ФМК).

«А4» – показник, що характеризує агрегатний стан крові за 10 хв після досягнення величини «А3».

«ІПЗ» – інтенсивність полімеризації згустку, визначається як  $\text{tg}\beta = (A4-A3) / (t4 = 10\text{хв})$  – показник, що характеризує швидкість з'єднання мономерних молекул «бік у бік», «кінець у кінець» формує мережу фібрину з пептидною формулою ( $\alpha, \beta, \gamma$ ) n (Ф-П).

«А5» – показник, що характеризує агрегатний стан крові в завершальному, стабілізаційному етапі тромбоутворення. Позначає завершення гемостазу утворенням ковалентних зв'язків під дією XIIIф.а., характеризує структурні реологічні властивості згустку (в'язкість, щільність, пластичність). «Т» – час формування Ф-Т-С згустку (константа тотального часу згортання крові).

«ІТС» – щільність фібрин-тромбоцитарної структури згустку. Визначається емпірично (А5-А1) / (Т5-Т1). Показник характеризує інтегративну взаємодію всіх компонентів, що беруть участь в утворенні згустку, поперечно зшитого фібрину («с» фібриногену, активного XIIIф, концентрація і функціональна активність тромбоцитів). ІРЛЗ – інтенсивність реакції і лізису згустку. Показник, що характеризує спонтанний лізис згустку. Позначає інтенсивність неперервного процесу гемокоагуляції (НПГ), стан плазмінової активності, кількість структурованого у згусток плазміногену, ступінь лабільності активаторів плазміногену (тканинного, урокіназного, калікреїн, XIa,  $\alpha$ XIIa)

Метод низькочастотної п'єзоелектричної гемовіскозиметрії (НПГВ) дає змогу відновити весь процес гемокоагуляції від моменту контакту крові з чужорідною поверхнею (голка-шприц-кювета) до завершення тромбоутворення – ретракція, лізис – поперечно зшитий фібрин. АРП-01-М «Меднорд» максимально адаптований до повсякденної клінічної практики, а програма «Х-Гемо-3» дає можливість у режимі реального часу стежити за станом системи гемостазу.

Інформаційна комп'ютерна система «ІКС гемо-3» призначена для автоматизації опрацювання медико-діагностичної інформації про пацієнтів, які мали дослідження системи гемостазу (згортання і фібринолітичної) на апараті АРП-01М «Меднорд».

**Результати та їх обговорення**

Динаміку стану системи гемостазу в усіх хворих на МЖ оцінювали за допомогою НПГВ: початковий стан, безпосередньо перед операцією та на 3 добу після оперативного втручання.

У хворих на МЖ на тлі активації судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу відзначено суттєву структурну (збільшення амплітуди показника МА НПГВ) і хронометричну (подовження ІКК, ІКД та КТА НПГВ) гіперкоагуляцію з підвищеною генерацією тромбіну (збільшення показника тромбінової активності А0, ІКК НПГВ) та пригнічення фібринолітичної активності крові (ІРЛЗ). Результати досліджень представляють групу хворих на МЖ як модель, у якій визначають виражені розлади агрегатного стану крові, де гіперкоагуляція домінує над антикоагулянтним потенціалом.

Після функціональної проби у хворих на МЖ названі порушення в системі гемостазу ще більше прогресують: підвищується агрегація тромбоцитів, посилюється робота прокоагулянтної ланки, збільшується пригнічення антикоагулянтної системи та фібринолізу.

Безпосередньо перед оперативним лікуванням хворих на МЖ динаміку стану системи гемостазу (за даними НПГВ) не спостерігали (табл. 1). За наведеними даними, стан системи гемостазу у хворих на МЖ безпосередньо перед операцією характеризується майже незмінним гемокоагуляційним потенціалом в усіх його складових компонентах у порівнянні з показниками цієї ж групи на початку лікування. У первинній ланці гемостазу збе-

рігаються порушення агрегації тромбоцитів. За даними НПГВ виявили статистично достовірне відхилення від норми показників А0, R(t1) та ІКК, що характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів. Достовірні зміни у судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу: збільшення амплітуди, інтенсивності агрегації та скорочення її часу вказують на посилення та пришвидшення агрегації тромбоцитів у хворих на МЖ перед операцією у порівнянні з показниками здорових добровольців (табл. 1).

Зміни у судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу за методикою НПГВ перед операцією та на початку лікування хворих на МЖ є недостовірними, тобто можна констатувати відсутність істотних змін на тлі збереження порушень у системі гемостазу. Це вказує на продовження порушень перед операцією у клітинній ланці гемостазу цієї групи хворих без динаміки до покращення.

Оцінюючи фібринолітичну активність, ІРЛЗ є зменшеним порівнюючи з нормою на 46,07%, підвищеним є індекс на 1,91% проти показника на початку лікування (9,04±0,64 – перед операцією, 8,87±0,68 – на початку лікування).

Зміни у судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу в І групі (збільшення амплітуди, інтенсивності агрегації та скорочення її часу) вказують на посилення та пришвидшення агрегації тромбоцитів у хворих ІА групи з МЖ на 3 добу після оперативного втручання у порівнянні з показниками здорових добровольців та є достовірними (табл. 2).

Таблиця 1

**Динаміка стану системи гемостазу у хворих на МЖ перед операцією**

| Показник | Норма  |       | На початку лікування (1 група) |       | На початку лікування (2 група) |       |
|----------|--------|-------|--------------------------------|-------|--------------------------------|-------|
|          | М      | ± σ   | М                              | ± σ   | М                              | ± σ   |
| А0       | 222,25 | 15,33 | 430,56*                        | 24,94 | 431,06*                        | 25,02 |
| R (t1)   | 2,36   | 0,14  | 1,63*                          | 0,25  | 1,68*                          | 0,18  |
| ІКК      | 84,30  | 1,01  | 141,31                         | 2,31  | 141,79*                        | 2,21  |
| КТА      | 15,22  | 0,32  | 31,13*                         | 0,54  | 30,84**                        | 0,42  |
| ЧЗК(t3)  | 8,42   | 0,18  | 4,60*                          | 0,40  | 4,62*                          | 0,37  |
| ІКД      | 21,15  | 0,60  | 39,67*                         | 1,07  | 39,01**                        | 0,94  |
| ІПЗ      | 14,45  | 0,42  | 26,81*                         | 0,66  | 25,62**                        | 0,61  |
| МА       | 525,45 | 30,50 | 834,54*                        | 55,41 | 832,57*                        | 50,29 |
| ІРЛЗ     | 16,45  | 0,40  | 8,87*                          | 0,68  | 9,04*                          | 0,64  |

Таблиця 2

**Динаміка стану гемостазу у хворих із МЖ на 3 добу після оперативного втручання**

| Показник | Норма  |       | На 3 добу після оперативного втручання (1 група) |        | На 3 добу після оперативного втручання (2 група) |       |
|----------|--------|-------|--|--------|--|-------|
|          | М      | ± σ   | М  | ± σ    | М  | ± σ   |
| А0       | 222,25 | 15,33 | 384,62   | ±18,24 | 310,21   | 17,26 |
| R(t1)    | 2,36   | 0,14  | 1,82   | 0,21   | 1,92   | 0,16  |
| ІКК      | 84,30  | 1,01  | 122,61   | 2,19   | 100,84   | 1,24  |
| КТА      | 15,22  | 0,32  | 29,04  | 0,39   | 27,62  | 0,35  |
| ЧЗК(t3)  | 8,42   | 0,18  | 5,27   | 0,31   | 6,51   | 0,24  |
| ІКД      | 21,15  | 0,60  | 34,29  | 0,81   | 29,71  | 0,71  |
| ІПЗ      | 14,45  | 0,42  | 23,60  | 0,52   | 20,31  | 0,47  |
| МА       | 525,45 | 30,50 | 758,44   | 42,84  | 684,22   | 32,48 |
| ІРЛЗ     | 16,45  | 0,40  | 12,43  | 0,68   | 14,62  | 0,7   |

На 3 добу після оперативного втручання визначили статистично достовірні відмінності в 1 групі між показниками НПГВ у порівнянні з показниками норми у коагуляційній ланці системи гемостазу (за винятком МА).

Наведені дані засвідчують розвиток помірної гіперкоагуляції та пригнічення активності антикоагулянтної системи на 3 добу після оперативного втручання хворих на МЖ 1 групи.

Отже, стан коагуляційної ланки системи гемостазу у хворих на МЖ 1 групи на 3 добу після оперативного втручання достовірно відрізняється від показників норми, можна відзначити достовірні зміни у бік нормалізації.

Відмінності у коагуляційній ланці гемостазу за методикою НПГВ між 3 добою після оперативного втручання та на початку лікування 1 групи хворих на МЖ є достовірними. Це вказує на поступове зменшення порушень до 3 доби лікування у коагуляційній ланці системи гемостазу цієї групи хворих на тлі збереження достовірних відхилень у бік гіперкоагуляції. На 3 добу після оперативного втручання в порівнянні з показником на початку лікування 1 групи хворих на МЖ зберігається пригнічення фібринолітичної активності у порівнянні з показником здорових добровольців ( $p < 0,05$ ) та тенденція до її нормалізації відносно до величини на початку лікування. Так, ІРЛЗ вище на 3 добу після оперативного втручання, ніж на початку лікування, на 64,82% ( $p < 0,001$ ).

На 3 добу після оперативного втручання у хворих на МЖ 2 групи відзначається продовження позитивної динаміки стану системи гемостазу за даними НПГВ.

За цими даними, стан системи гемостазу у хворих на МЖ 2 групи на 3 добу після оперативного втручання характеризується незначними змінами гемокоагуляційного потенціалу порівнюючи з показниками норми. У первинній ланці гемостазу зберігаються порушення агрегації тромбоцитів.

За даними НПГВ виявили статистично достовірне відхилення від норми показників  $A_0$ ,  $R(t1)$  та ІКК, що характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів. Так, показник ІКК у хворих на МЖ на 3 добу після оперативного втручання становив  $89,25 \pm 0,35$ , що достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищує показник норми на 5,87%.

На 3 добу після оперативного втручання визначили статистично достовірні відмінності між показниками НПГВ у порівнянні з показниками норми у коагуляційній ланці системи гемостазу (за винятком МА). Наведені дані свідчать про розвиток помірної гіперкоагуляції та пригнічення активності антикоагулянтної системи на 3 добу після оперативного втручання хворих на МЖ 2 групи та значну тенденцію до нормокоагуляції.

Фібринолітична активність – ІРЛЗ у динаміці: на 3 добу після оперативного втручання 2 групи хворих на МЖ, збережене її пригнічення порівнюючи з показником здорових добровольців.

Отже, стан коагуляційної ланки системи гемостазу у хворих на МЖ 2 групи на 3 добу після оперативного втручання достовірно майже не відрізняється від показників норми; можна відзначити достовірні тенденції

до нормалізації на тлі збереження незначних відхилень у бік гіперкоагуляції. Фібринолітична система достовірно пригнічена на 3 добу після оперативного втручання ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з нормою. Агрегація тромбоцитів достовірно посилена порівнюючи з нормою ( $p < 0,05$ ).

Максимальна щільність згортка у 2 групі достовірно зменшилась на 35,31% ( $p < 0,05$ ). Відмінності у коагуляційній ланці гемостазу за методикою НПГВ між 3 добою після оперативного втручання та на початку лікування 2 групи хворих на МЖ є достовірними. Це вказує на поступове зменшення порушень до 3 доби лікування у коагуляційній ланці системи гемостазу цієї групи хворих на тлі збереження незначних відхилень у бік гіперкоагуляції. На 3 добу після оперативного втручання у порівнянні з показником на початку лікування 2 групи хворих на МЖ зберігається пригнічення фібринолітичної активності порівнюючи з показником здорових добровольців ( $p < 0,05$ ) та тенденція до її нормалізації відносно до величини на початку лікування. Так, ІРЛЗ вище на 3 добу після оперативного втручання, ніж на початку лікування, на 75,19% ( $p < 0,001$ ).

Клінічним підтвердженням отриманих лабораторних даних є кількість випадків таких ускладнень: тромбоеморагічні ускладнення (ГІМ (1 група – 6,7%, 2 група – 1,7%), ТЕЛА (1 група – 3,3%, 2 група – 1,7%), ТГВ (1 група – 35%, 2 група – 20%), кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу (1 група – 3,3%, 2 група – 3,2%), гостра кровотеча з виразок шлунку чи ДПК (1 група – 6,7%, 2 група – 1,7%), пневмонії (1 група – 5%, 2 група – 3,3%), ниркова недостатність (1 група – 13%, 2 група – 12,8%), СПОН (1 група – 8,3%, 2 група – 6,7%), а також терміни перебування хворих у стаціонарі та летальність.

Отже, порівняльне оцінювання застосованих методів профілактики дає підстави зробити висновок про переважну ефективність диференційного підходу до корекції тромбоеморагічних розладів залежно від типу реакції системи гемостазу.

### Висновки

Застосування комбінованої диференційованої профілактики післяопераційних тромбоеморагічних ускладнень у хворих на МЖ має спиратись на визначення ризику тромботичних ускладнень і ступінь вихідних розладів системи гемостазу.

У групах хворих високого ризику з декомпенсованим типом реакції на пробу з дворазовою локальною гіпоксією верхньої кінцівки необхідно використовувати більші дози НМГ беміпарину 3500 ОД.

Упровадження у практику диференційного підходу до корекції розладів гемостазу у хворих на МЖ дало змогу знизити кількість випадків тромбозу на 48,2%.

### Список літератури

1. Авдеев С.В. Влияние Хе-анестезии на систему гемостаза при оперативных вмешательствах на печени / С.В. Авдеев, В.Е. Шипаков // Вестник интенсивной терапии. – 2003. – № 4. – С. 44–47.

2. Актуальные вопросы применения низкомолекулярных гепаринов // Атмосфера. Кардиология. – М., 2005. – № 2. – С. 2–8.
3. Бичков С.О. Використання різних видів гемостазу при лапароскопічній холецистектомії у хворих на гострий калькульозний холецистит / С.О. Бичков, Н.В. Черкова, О.М. Пащенко // Медицина транспорту України. – 2012. – № 3. – С. 47–50.
4. Бордаков П.В. Методы гемостаза при кровотечении из печени / П.В. Бордаков, О.А. Яцкевич // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – Запоріжжя, 2011. – Вип. 24. – № 2. – С. 69–70.
5. Бублій Ю.С. Гепарин: фізіологічна роль і клінічне значення порушень вмісту (огляд) / Ю.С. Бублій // Український журнал гематології та трансфузіології. – 2013. – № 1. – С. 5–10.
6. Додаткові способи гемостаза при лапароскопічній холецистектомії / Ю.С. Семенюк, В.А. Федорук, О.В. Потійко та ін. // Шпитальна хірургія. – 2007. – № 1. – С. 110.
7. Вплив розувастатину та мосаприду на функціональний стан ендотелію, фібриноліз, протеоліз та гемостаз у хворих на хронічний холецистит та холестероз жовчного міхура із коморбідними ішемічною хворобою серця та ожирінням // Клінічна та експериментальна патологія. – Чернівці, 2012. – Т. 11. – № 1. – С. 38–43.
8. Овечкин А.М. Тромбоэмболические осложнения в интенсивной терапии и хирургии: способы решения проблемы (Обзор) / А.М. Овечкин, С.В. Люсев // Анестезиология и реаниматология. – 2004. – № 1. – С. 1–4.
9. Грубник В.В. Лапароскопические вмешательства на желчных протоках у больных с механической желтухой: преимущества и недостатки / В.В. Грубник, А.И. Ткаченко // Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. – К., 2010. – Т. 14. – № 3. – С. 50.
10. Дементьев И.И. Патология системы гемостаза: руководство для врачей / И.И. Дементьев, М.А. Чарная, Ю.А. Морозов. – М.: ГЭОТАР-Медия, 2011. – 288 с.
11. Effect of internal biliary drainage on plasma levels of endotoxin, cytokines and C-reactive protein in patients with obstructive jaundice / F.J. Padillo, J. Muntane, J.L. Montero [et al.] // World J Surg. – 2002. – Vol. 26. – P. 1328–1332.
12. Effect of preoperative biliary drainage on coagulation and fibrinolysis in severe obstructive cholestasis / J.J. Kloek, M. Heger, N.A. van der Gaag, U. Beuers, T.M. van Gulik, D.J. Gouma, M. Levi // J Clin Gastroenterol. – 2010. – Vol. 44 (9). – P. 646–652.

**Відомості про авторів:**

Тарабрін О.О., д. мед. н., професор, зав. каф. анестезіології, інтенсивної терапії з післядипломною підготовкою, Одеський національний медичний університет.

Кушнір О.С., начальник клініки невідкладної допомоги, анестезіології, реанімації, детоксикації, Військово-медичний клінічний центр Південного регіону, E-mail: OS1234@yandex.ru.

Надійшла в редакцію 02.12.2013 р.