

УДК 616.1:616-006

И. И. Тютрин,
О. А. Тарабрин, д-р мед. наук, проф.,
А. В. Туренко,
С. С. Щербаков,
Д. Г. Гавриченко

ГЕМОКОАГУЛЯЦИОННЫЕ РАССТРОЙСТВА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ НА ЭТАПАХ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ. КОРРЕКЦИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 616.1:616-006

І. І. Тютрін, О. О. Тарабрін, О. В. Туренко, С. С. Щербаков, Д. Г. Гавриченко
ГЕМОКОАГУЛЯЦІЙНІ РОЗЛАДИ У ХВОРИХ НА РАК ТІЛА МАТКИ
НА ЕТАПАХ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ. КОРЕКЦІЯ І ПРОФІЛАКТИКА

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Висвітлені питання тромбогеморагічних ускладнень у хворих на рак тіла матки на етапах хірургічного лікування. Досліджено 58 хворих на рак тіла матки за період з 2008 по 2010 рр. До комплексної профілактики включали проведення подовженої епідуральної анестезії та введення беміпарину, що дозволило уникнути таких тромбогеморагічних ускладнень, як ТЕЛА, масивні кровотечі, а також скоротити кількість постін'єкційних гематом і тромбозу глибоких вен, зменшити терміни стаціонарного лікування на 33,3 %.

Ключові слова: рак, тромбонебезпечність, беміпарин.

UDC 616.1:616-006

I. I. Tyutrin, O. A. Tarabrin, A. V. Turenko, S. S. Shcherbakov, D. G. Gavrichenko
HEMOCOAGULATING DISORDERS IN PATIENTS SUFFERING FROM UTERINE CANCER
AT STAGES OF SURGICAL TREATMENT. CORRECTION AND PREVENTION

The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine

The article highlights problems of thrombohemorrhagic complications in patients suffering from uterine cancer at the stages of surgical treatment. There were studied 58 patients with endometrial cancer from 2008 to 2010. Complex prevention involved performing prolonged epidural anesthesia and the introduction of bempiparin, which allowed to avoid of such thrombohemorrhagic complications as pulmonary embolism, massive bleeding and to reduce the number of postinjection hematomas and deep veins thrombosis, to reduce the hospitalization term by 33.3%.

Key words: cancer, danger of thrombosis, bempiparin.

За последнее десятилетие в Украине отмечается стойкий рост заболеваемости раком: с 314,4 случаев на 100 тыс. населения в 1997 г. до 331,7 в 2007 г. (в среднем на 0,6 % ежегодно). В структуре онкозаболеваний рак эндометрия (РЭ) составляет 7,6 %, а среди злокачественных опухолей малого таза он занимает первое место. За указанный период в Украине отмечено увеличение заболеваемости РЭ — 25,9 на 100 тыс. населения в 2006 г. (26,7 — в 2007 г.). Не имеет тенденции к уменьшению показатель смертности при РЭ — 8,3 на 100 тыс. населения. Больные с впервые выявленным раком 1–2-й стадий составляют 86,8 %, 3–4-й — 13,2 %. Каждая восьмая из числа взятых на учет женщин относится к группе с неблагоприятным прогнозом, что объясняет догодичную летальность (11,7 %) и низкую пятилетнюю выживаемость, которая по Одесскому региону составляет от 49,4 до 50,7 % [1–3].

Около 50 % больных со злокачественными новообразованиями имеют исходную патоло-

гию системы гемостаза, а при прогрессировании процесса эта цифра увеличивается до 90 %. Тромбоз является второй причиной смерти у онкологических больных. Наличие злокачественной опухоли приводит к высвобождению тканевого тромбопластина и фибринолитических субстанций, к патологической экспрессии опухолевых прокоагулянтов, прямо повышающих активность X-фактора. Послеоперационный тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей встречается более чем у 60 % онкологических больных, что в 2 раза превышает аналогичный показатель в общей хирургии, причем тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) развивается в 3 % случаев [4; 5].

У больных раком основным фактором развития тромбоэмболических осложнений является состояние гиперкоагуляции, обусловленное развитием самой опухоли и связанных с этим нарушений гомеостаза. Второй по значимости фактор — стаз, обусловленный несколькими причинами. В первую очередь, это длительная

иммобилизация пациентов, зависящая либо от объема и характера оперативного вмешательства, либо от распространенности процесса. Причем в развитии локального стаза немаловажную роль играет непосредственное сдавливание опухолью сосудистой стенки, абдоминальная гипертензия [6–8]. Наиболее характерен такой вид нарушения для рака тела матки со сдавливанием нижней полой вены и ТГВ голени.

Цель данного исследования — улучшение результатов лечения больных раком тела матки путем внедрения нового метода диагностики (низкочастотной пьезоэлектрической гемовискозиметрии) нарушений в системе гемостаза и комплексного подхода в тромбопрофилактике.

Материалы и методы исследования

Исследованы результаты хирургического лечения в гинекологическом отделении ООКБ 58 больных раком тела матки за период с 2008 по 2010 гг. Основным критерием включения пациенток в исследование стало наличие показаний для выполнения планового оперативного вмешательства. Критерии исключения: больные, страдающие обострением хронических заболеваний, инфекциями, алкоголизмом, наркоманией и принимающие лекарственные препараты, использование которых могло бы исказить гемокоагуляционные тесты. Все пациентки были разделены на 3 группы в зависимости от выбора метода анестезии и тромбопрофилактики (табл. 1).

Состояние гемостаза до операции, на 1-е и 5-е сутки после операции контролировалось 12 стандартными биохимическими тестами, а также новым инструментальным методом оценки функционального состояния компонентов системы гемостаза и фибринолиза — низкочастотной пьезоэлектрической гемовискозиметрией. Портативный анализатор реологических свойств крови АРП-01 «Меднорд» позволяет осуществлять контроль самых незначительных изменений агрегатного состояния крови в процессе ее свертывания, производить вычисления амплитудных и хронометрических констант, характеризующих основные этапы гемокоагуляции и фибринолиза, выявлять патологические изменения этих характеристик в целях ранней диагностики различных нарушений функционального состояния системы гемостаза (табл. 2).

Результаты исследования и их обсуждение

У всех вошедших в исследование пациенток до операции в системе гемостаза выявлен сдвиг в сторону гиперкоагуляции и угнетение фибринолиза. Об этом свидетельствовало статисти-

чески значимое ($p < 0,05$) изменение параметров гемостазиограммы: период реакции r сократился на 48 %; уменьшилась константа тромбина (временной показатель тромбиновой активности) k на 29 %, сократилось время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка T на 31,3 %. Показатель фибрин-тромбоцитарная константа крови (максимальная плотность сгустка) AM увеличился на 12,9 %. Также регистрировали угнетение фибринолитической активности крови, что характеризовалось снижением ($p < 0,05$) суммарного показателя ретракции и спонтанного лизиса сгустка F на 57,1 % по сравнению с показателями нормы.

Уже в первые 24 ч после операции у больных во всех группах наблюдались существенные сдвиги в составных звеньях системы гемостаза, причем они имели неоднозначный характер (табл. 3).

Отмечается достоверное увеличение (по сравнению с дооперационными показателями) таких хронометрических параметров, как r , k , T ; снижение AM в первые послеоперационные сутки во всех группах, что подтверждает эффективность антикоагулянтной терапии как НФГ, так и НМГ. Тем не менее, эти изменения

Таблица 1
Распределение больных раком тела матки по группам в зависимости от методов анестезии и тромбопрофилактики

Группа больных	Количество пациенток	Метод анестезии	Схема тромбопрофилактики
1-я	17	Внутривенная анестезия (пропофол + фентанил) с ИВЛ	НФГ по 5000 ЕД п/к по 5000 ЕД 4 раза в сутки, начиная через 6 ч после окончания операции, в течение 10 дней
2-я	20	Внутривенная анестезия (пропофол + фентанил) с ИВЛ	НМГ — бемипарин 2500 ЕД за 2 ч до операции и по 3500 ЕД через 6 ч после окончания операции 1 раз в сутки в течение 10 дней
3-я	21	Продленная эпидуральная анестезия (бупивакаин), катетер установлен вечером накануне операции	НМГ — бемипарин 2500 ЕД за 12 ч до операции и по 3500 ЕД через 6 ч после окончания операции 1 раз в сутки в течение 10 дней

Примечание. ИВЛ — искусственная вентиляция легких; НФГ — нефракционированный гепарин; НМГ — низкомолекулярный гепарин.

Нормы показателей свертываемости крови

Показатель	Норма	Наименование показателя	Показатель определяет и характеризует
г, мин	5–7	Период реакции	Время формирования активной протромбиназы — I фаза свертывания
к, мин	4–6	Константа тромбина (временной показатель тромбиновой активности)	Время формирования активного тромбина — II фаза свертывания крови
Т, мин	40–60	Время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка (константа тотального свертывания крови)	Общее время коагуляции и антикоагулянтная активность. Зависит от концентрации фибриногена в плазме
АМ, отн. ед.	500–700	Фибрин-тромбоцитарная константа крови (максимальная плотность сгустка)	Структурные свойства сгустка, его функциональная полноценность
F, %	10–20	Суммарный показатель ретракции и спонтанного лизиса сгустка	Интенсивность ретракции, спонтанный фибринолиз, литическая активность
Аг, отн. ед.	-4...-12	Интенсивность спонтанной агрегации тромбоцитов	Тромбоцитарный компонент системы гемостаза

Таблица 3

Динамика показателей гемостаза по группам в 1-е и 5-е послеоперационные сутки, М±m

Показатель	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	1-е сутки	5-е сутки	1-е сутки	5-е сутки	1-е сутки	5-е сутки
г, мин	2,9±0,3	5,5±0,4	3,7±0,1	5,9±0,1	4,0±0,3	5,8±0,2
к, мин	3,4±0,4	4,1±0,3	3,5±0,2	4,4±0,1	3,9±0,1	5,1±0,1
АМ, отн. ед.	721,0±30,6	654,0±25,3	688,0±13,8	676,0±9,9	697,0±30,3	555,0±10,1
Т, мин	39,1±3,8	54,2±3,3	43,9±1,1	56,7±0,7	49,5±3,3	56,6±0,5
F, %	5,8±1,2	8,0±1,6	6,7±0,5	9,3±0,4	14,5±1,2	13,4±0,6
Аг, отн. ед.	-8,4±0,9	-7,6±0,9	-8,3±0,5	-9,1±0,2	-8,6±0,6	-8,9±0,2

являются проявлением гиперкоагуляции в коагуляционном звене гемостаза, что коррелирует с ускорением протромбиназо- и тромбинообразованием. В 3-й группе больных, оперированных под эпидуральной анестезией и получавших бемипарин по вышеуказанной схеме, уже на 1-е послеоперационные сутки наблюдается практически нормокоагуляция, что связано с симпатическим эпидуральным блоком на протяжении первых 24 ч и системным гипокоагуляционным действием локального анестетика. К 5-м послеоперационным суткам произошла нормализация периода реакции г, константы тромбина (временной показатель тромбиновой активности) к, фибрин-тромбоцитарной константы крови (максимальная плотность сгустка) АМ во всех трех группах.

При исследовании интенсивности спонтанной агрегации тромбоцитов Аг у всех пациентов на протяжении лечения не отмечалось достоверных различий, показатель находился в пределах нормальных значений, несмотря на определенное усиление агрегации тромбоцитов в группе больных, получавших НФГ в послеоперационном периоде.

Следует обратить внимание на достоверное увеличение параметра F, которое отмечается только у больных третьей группы, оперированных под эпидуральной анестезией. Причем ди-

намика изменения показателя F такова, что на 1-е сутки приходится практически 50 % по отношению к исходной величине. На 5-е сутки — незначительное снижение в пределах нормы, коррелирующее с удалением эпидурального катетера в конце 1-х послеоперационных суток. У пациенток 2, 3-й групп показатель сохраняется на предоперационном уровне и лишь к 5-м суткам приближается к норме.

Структура тромбогеморрагических осложнений по группам подтверждает необходимость использования низкочастотной пьезоэлектрической гемовизкозиметрии для проведения комплексной оценки гемостаза (табл. 4).

Из приведенных данных понятно, что использование бемипарина коррелировало с уменьшением количества тромбогеморрагических осложнений: в группах пациенток, получавших бемипарин, не наблюдалось массивных кровотечений, ТЭЛА, практически отсутствовал ТГВ, значительно уменьшено, по сравнению с 1-й группой, количество постинъекционных гематом. На 28,5 % (во 2-й группе) и на 33,3 % (в 3-й группе) сокращена продолжительность нахождения в стационаре по отношению к 1-й группе.

Выводы

1. Использование низкочастотной пьезоэлектрической гемовизкозиметрии позволяет опе-

Таблица 4

Структура тромбогеморрагических осложнений у пациенток, прошедших хирургическое лечение по поводу рака тела матки

Осложнения	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Массивные кровотечения	1	—	—
Гематомы в месте инъекций	14	4	3
ТЭЛА	1	—	—
ТГВ	4	1	—
Койко-день	10,5	7,5	7,0

ративно и достоверно оценить кинетику тромбообразования от начальной вязкости до образования сгустка и его фибринолиза, выявить гемокоагуляционные расстройства у пациенток, больных раком тела матки, до, во время и после проведения оперативного вмешательства, что позволяет своевременно проводить их профилактику и лечение.

2. Бемипарин в дозировке 3500 ЕД 1 раз в сутки по приведенной выше схеме — это эффективный и безопасный метод коррекции нарушений в системе гемостаза, тромбоэмболических осложнений у больных раком тела матки на этапах хирургического лечения.

3. Эпидуральная анестезия у данной группы пациенток в интраоперационном и послеоперационном периодах — не только предпочтительный метод выбора анестезии, но и метод тромбопрофилактики.

4. Использование комплексной профилактики, включающей в себя проведение продленной эпидуральной анестезии и введение бемипарина, позволяет добиться отсутствия таких тромбо-

геморрагических осложнений, как ТЭЛА, массивные кровотечения, сократить количество постинъекционных гематом и ТГВ и уменьшить сроки стационарного лечения на 33,3 %.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Коханевич Е. В.* Гиперпластические процессы и рак эндометрия / Е. В. Коханевич, К. Г. Ганина, В. Е. Мицкевич // Журнал практического врача. — 1998. — № 4. — С. 23–31.

2. *Степула В. В.* Некоторые особенности встречаемости факторов риска гиперпластических процессов и рака эндометрия у женщин юга Украины / В. В. Степула, А. Г. Андриевский, О. В. Лукьянчук // Вісник морської медицини. — 2000. — № 2 (10). — С. 22–26.

3. *Поддубная И. В.* Возможности применения клексана в онкологии / И. В. Поддубная, К. Э. Подрегульский // Современная онкология. — 2001. — Т. 3, № 4. — С. 184.

4. *Тер-Ованесов М. Д.* Тромботические осложнения в онкологии: опыт, реализованный на практике / М. Д. Тер-Ованесов, А. В. Маджуга // Практическая онкология. — 2001. — № 1 (5). — С. 25–32.

5. *Рипп Е. Г.* Значение исследования системы гемостаза в оценке тяжести состояния больных с острой кровопотерей и геморрагическим шоком и прогнозе заболелания / Е. Г. Рипп, И. И. Тютрин ; Сибирский медицинский университет (Томск) // Сибирский медицинский журнал : Научно-практический рецензируемый журнал. — 2003. — Т. 18, № 1/2. — С. 158–159.

6. *Рипп Е. Г.* Экспресс-диагностика функционального состояния системы гемостаза и фибринолиза у больных с острой кровопотерей и геморрагическим шоком / Е. Г. Рипп, В. Е. Шипаков, И. И. Тютрин ; Сибирский медицинский университет (Томск) // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии : науч.-практ. журнал. — 2003. — № 3. — С. 52–55.

7. *Сабиров Д. М.* Внутривенная гипертензия — реальная клиническая проблема / Д. М. Сабиров, У. Б. Батиров, А. С. Саидов // Вестник интенсивной терапии. — 2006. — № 1. Клиническая патофизиология. — С. 13–19.

8. *Синдром абдоминальной компрессии: клинико-диагностические аспекты* / Г. Г. Рошин, Д. Л. Мищенко, И. П. Шлапак, А. З. Пагава // Украинский журнал экстремальной медицины им. Г. О. Можаяева. — 2002. — Т. 3, № 2. — С. 67–73.

УДК 616.831.31-009.24

В. А. Полясный, канд. мед. наук, доц.

ОПИАТЕРГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ИЗМЕНЕНИЙ СПОНТАННОЙ И ВЫЗВАННОЙ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ КИНДЛИНГОВЫХ КРЫС В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ КЕТОГЕННОЙ ДИЕТЫ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 616.831.31-009.24

В. О. Полясный

ОПІАТЕРГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ЗМІН СПОНТАННОЇ ТА ВИКЛИКАНОЇ РУХОВОЇ АКТИВНОСТІ КІНДЛІНГОВИХ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ КЕТОГЕННОЇ ДІЄТИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

У гострих дослідах на щурах лінії Вістар показано, що виникнення коразолового кіндлінгу супроводжувалося зниженням виразності показників, які визначались у тесті «відкритого поля», — кількості квадратів, які перетиналися, підйомів на задні кінцівки. Кетогенна дієта (КД), що містила 80 % ліпідів, 3,3 % вуглеводів і 16,7 % білків, тривала 2 та 4 тиж. і спричинювала протектив-