

фекту снижения содержания провоспалительных цитокинов, вызываемого КД, так и по отношению к стимулируемому КД увеличению синтеза тиолсодержащих соединений в ткани мозга.

Полученные в данном исследовании результаты свидетельствуют о возможности активирования антиэпилептической системы мозга в условиях применения КД, выражающееся в увеличении продукции тиоловых соединений, снижении уровня провоспалительных цитокинов в структурах мозга интактных и киндлинговых животных. Это предположение подтверждается ранее установленными эффектами активирования палеоцереbellарной коры — составной части антиэпилептической системы мозга при ее электрической стимуляции, выразившимися в увеличении продукции тиоловых соединений в структурах мозга [1].

### Выводы

1. Кетогенная диета вызывает увеличение продукции тиоловых групп, снижение дисульфидных групп в ткани мозжечка интактных животных на фоне снижения уровня фактора некроза опухолей-альфа и продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой.

2. В полушариях головного мозга под влиянием КД отмечается увеличение продукции тиоловых небелковых групп и снижение содержания продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой

3. Применение КД у киндлинговых животных вызывает снижение повышенного в связи с развитием хронического эпилептического синдрома содержания продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, увеличение продукции небелковых тиоловых групп и снижение дисульфидных групп в ткани мозга.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Моделирование* и механизмы подавления экспериментального эпилептического синдрома / Л. С. Годлевский, Е. В. Кобольев, В. Ф. Мустяца, Г. А. Дроздова. – Одесса : КПОГТ, 2010. – 350 с.
2. *Григорова И. А.* Изменение показателей оксидантно-антиоксидантной системы у больных с эпилептическими тонико-клоническими судорогами / И. А. Григорова, А. Р. Ескин, Л. В. Тихонова // *Вісник психіатрії та психофармакотерапії.* – 2006. – № 2 (10). – С. 127–129.
3. *Соколовский В. В.* Тиосульфидное соотношение крови как показатель состояния специфической резистентности организма / В. В. Соколовский. – СПб., 1996. – 33 с.
4. *Шандра А. А.* Киндлинг и эпилептическая активность / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. И. Брусенцов. – Одесса : Астропринт, 1999. – 270 с.
5. *Devi P. U.* Seizures, antiepileptics, antioxidants and oxidative stress: an insight for researches / P. U. Devi, A. Manocha, D. Vohora // *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* – 2008. – Vol. 9, N 18. – P. 3169–3177.
6. *Ketogenic diet: effects on expression of kindled seizures and behavior in adult rats* / A. Hori, P. Tandon, G. L. Holmes, C. E. Stafstorm // *Epilepsia.* – 1997. – Vol. 38, N 7. – P. 750–758.
7. *Ohgawa H.* Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction / H. Ohgawa, N. Ohishi, K. Yagi // *Anal. Biochem.* – 1979. – Vol. 95, N 2. – P. 351–358.
8. *Role of oxidative stress in epileptic seizures* / E. J. Shin, J. H. Jeong, Y. H. Chung [et al.] // *Neurochem. Internat.* – 2011. – Vol. 59, N 2. – P. 122–137.
9. *Sharma A.* Oxidative stress after lithium – pilocarpine induced status epilepticus in mice brain / A. Sharma, R. Sandhir // *Annals of Neurosci.* – 2006. – Vol. 13, N 1. – P. 1–4.
10. *The ketogenic diet: from molecular mechanisms to clinical effects* / J. Freeman, P. Veggiotti, G. Lanzi [et al.] // *Epilepsy Res.* – 2006. – Vol. 68. – P. 145–180.
11. *TNF- $\alpha$  in cerebral cortex and cerebellum is affected by amygdalar kindling but not by stimulation of cerebellum* / L. S. Godlevsky, A. A. Shandra, A. A. Oleinik [et al.] // *Polish J. of Pharmacology.* – 2002. – Vol. 54. – P. 655–660.

УДК 616.1:616-006

Д. Г. Гавриченко

## РОЛЬ ПРОДЛЕННОЙ ЭПИДУРАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ ТРОМБОГЕМОРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ НА ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

УДК 616.1:616-006

Д. Г. Гавриченко

## РОЛЬ ПРОДОВЖЕНОЇ ЕПІДУРАЛЬНОЇ АНЕСТЕЗІЇ В ПРОФІЛАКТИЦІ ТРОМБОГЕМОРАГІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ НА ПЕРІОПЕРАЦІЙНОМУ ЕТАПІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ЕНДОМЕТРІЯ

*Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*

У статті висвітлено питання тромбогеморагічних ускладнень в онкогінекологічних хворих з екстирпацією матки на етапах хірургічного лікування. Досліджено 88 хворих на рак тіла матки, шийки матки і яєчників, яким була проведена екстирпація матки за період з 2008 по 2010 рр. Ви-

користання комплексної профілактики включає в себе проведення продовженої епідуральної анестезії та введення беміпарину, що дозволяє домогтися відсутності таких тромбогеморагічних ускладнень, як ТЕЛА, масивні кровотечі, скоротити кількість післяін'єкційних гематом і ТГВ і зменшити терміни стаціонарного лікування на 33,3 %.

**Ключові слова:** рак, тромбoproфілактика, беміпарин.

**UDC 616.1:616-006**

**D. G. Gavrychenko**

**ROLE OF PROLONGED EPIDURAL ANESTHESIA  
IN THE PREVENTION OF PERIOPERATIVE THROMBOHEMORRHAGIC COMPLICATIONS  
IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL CANCER**

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

The article deals with a problem of thrombohemorrhagic complications in gynecological cancer patients having hysterectomy at the stages of surgical treatment. There were studied 88 patients with uterine body, cervical and ovarian cancers who had hysterectomy between 2008 and 2010. Using the integrated prevention involves performing prolonged epidural anesthesia and introduction of bempiparin which allows to prevent such thrombohemorrhagic complications as pulmonary embolism, massive bleeding, reduce the number of postinjection hematoma and DVT and reduce the time of hospitalization by 33.3%.

**Key words:** cancer, thromboprophylaxis risk, bempiparin.

Актуальность проблем, связанных с профилактикой и лечением тромбоэмболических осложнений у онкологических больных, обусловлена целым рядом причин. В 1861 г., во время своей лекции, известный парижский врач Armand Trousseau представил пациента с сочетанием *phlegmasia alba dolens* и раковой кахексией. С тех пор связь между злокачественным процессом и венозным тромбозом хорошо известна и достаточно изучена. Идиопатический венозный тромбоз может быть первым проявлением злокачественной опухоли [1].

Около 50 % больных со злокачественными новообразованиями имеют исходную патологию 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, а также к патологической экспрессии опухолевых прокоагулянтов, прямо повышающих активность X-фактора. Проведение цитостатической, эндокринной терапии зачастую сопровождается развитием геморрагического синдрома и тромботических осложнений. Крайне важным представляется решение проблемы тромботических осложнений у больных, оперированных по поводу злокачественной опухоли. Послеоперационный тромбоз глубоких вен нижних конечностей встречается более чем у 60 % онкологических больных, что в 2 раза превышает аналогичный показатель в общей хирургии, причем тромбоэмболия легочной артерии развивается в 3 % случаев [2; 3].

Пусковым механизмом является сочетание патологических факторов, известное под названием триады Вирхова:

- стаз;
- повреждение эндотелиальной выстилки сосуда;
- гиперкоагуляция крови.

В случаях онкологической патологии основным фактором является состояние гиперкоагуляции, обусловленное развитием самой опухоли, и связанные с этим нарушения гомеостаза. Второй по значимости фактор — стаз, предопределенный несколькими причинами. В первую очередь, это длительная иммобилизация пациентов, вызванная либо объемом и характером оперативного вмешательства, либо распространенностью процесса. Причем в развитии локального стаза немаловажную роль играет непосредственное сдавление опухолью сосудистой стенки, абдоминальная гипертензия [3; 4]. Наиболее характерен такой вид нарушения для рака тела матки со сдавливанием нижней полой вены и тромбозом глубоких вен голени.

**Цель** данного исследования — выявление состояния тромбоопасности, назначение адекватной схемы ее комплексной коррекции, проводимой для улучшения результатов хирургического лечения данной группы пациенток, с использованием нового метода диагностики (низкочастотной пьезоэлектрической гемовискозиметрии) нарушений в системе гемостаза.

**Материалы и методы исследования**

Исследованы результаты хирургического лечения в гинекологическом отделении ООКБ 88 больных раком эндометрия, яичников, шейки матки, перенесших экстирпацию матки за период с 2008 по 2010 гг. Основным критерием включения пациентов 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

**Распределение больных раком матки по группам  
в зависимости от методов анестезии и тромбопрофилактики**

Группа больных	Количество пациенток	Метод анестезии	Схема тромбопрофилактики
1-я	27	Внутривенная анестезия (пропофол + фентанил) с ИВЛ	НФГ по 5000 ЕД п/к 4 р/сут. через 6 ч после окончания операции в течение 10 дней
2-я	29	Внутривенная анестезия (пропофол + фентанил) с ИВЛ	НМГ — бемипарин 3500 через 6 ч после окончания операции 1 р/сут. в течение 10 дней
3-я	32	Продленная эпидуральная анестезия (бупивакаин)	НМГ — бемипарин 3500 через 6 ч после окончания операции 1 р/сут. в течение 10 дней

*Примечание.* НФГ — нефракционированный гепарин; НМГ — низкомолекулярный гепарин.

тромбопрофилактики (табл. 1). Исследуемые были рандомизированы по возрасту, сопутствующей патологии и тяжести состояния. В 1-й группе (27 пациенток) проводили тотальную внутривенную анестезию (пропофол, фентанил) с интубацией трахеи и искусственной вентиляцией легких (ИВЛ). Тромбопрофилактику выполняли НФГ 5000 ЕД; через 6 ч после окончания операции, в дальнейшем — 4 раза в сутки в течение 10 дней.

Во 2-й группе (29 больных) проводили оперативное вмешательство под тотальной внутривенной анестезией (пропофол, фентанил) с интубацией трахеи и ИВЛ. С целью тромбопрофилактики использовали бемипарин 3500 через 6 ч после окончания операции, в дальнейшем — один раз в сутки в той же дозировке в течение 10 дней.

В 3-й группе (32 больных) в качестве метода анестезии применяли продленную эпидуральную анестезию бупивакаином в дозировке 50 мг для интраоперационного обезболивания и по 25 мг каждые 6 ч до извлечения катетера (катетер извлекался на следующий день). Тромбопрофилактика проводилась бемипарином 3500. Первая инъекция вводилась через 6 ч после окончания операции, в дальнейшем — один раз в сутки в той же дозировке в течение 10 дней.

Состояние гемостаза до операции и 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 вибрационной пьезоэлектрической гемовискозиметрией (портативный анализатор реологических свойств крови АРП-01М «Меднорд» позволяет осуществлять контроль самых незначительных изменений агрегатного состояния крови в процессе ее свертывания, проводить вычисления амплитудных и хронометрических констант, характеризующих основные этапы гемокоагуляции и фибринолиза, выявлять патологические изменения этих характеристик в целях ранней диагностики раз-

личных нарушений функционального состояния системы гемостаза) [5; 6] (табл. 2).

### Результаты исследования и их обсуждение

У всех больных, вошедших в исследование, до операции в системе гемостаза был выявлен сдвиг в сторону гиперкоагуляции и угнетения фибринолиза. Об этом свидетельствовало статистически значимое ( $p < 0,05$ ) изменение параметров гемостазиограммы: интенсивность контактной фазы коагуляции (ИКК) сократилась на 48 %; уменьшилась интенсивность коагуляционного драйва (ИКД) на 29 %, сократилось время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка (Т) на 31,3 %, а фибрин-тромбоцитарная структура крови (максимальная плотность сгустка) МА увеличилась на 12,9 %. Кроме того, регистрировалось угнетение фибринолитической активности крови, что характеризовалось снижением ( $p < 0,05$ ) интенсивности ретракции и лизиса сгустка (ИРЛС) на 57,1 % по сравнению с показателями нормы.

Уже в первые 24 ч у больных во всех группах наблюдались существенные сдвиги в со-

Таблица 2  
**Нормы показателей свертываемости крови**

Показатели	Описание	Норма, $\pm\sigma$
ИКК	Интенсивность контактной фазы коагуляции	84,30 $\pm$ 10,91
ИКД	Интенсивность коагуляционного драйва	21,15 $\pm$ 3,70
МА, отн. ед.	Максимальная плотность сгустка (фибрин-тромбоцитарная структура крови)	525,45 $\pm$ $\pm$ 70,50
Т, мин	Время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка (время тотального свертывания крови)	48,50 $\pm$ 4,25
ИРЛС	Интенсивность ретракции и лизиса сгустка	16,45 $\pm$ 1,40

ставных звеньях системы гемостаза, причем они имели неоднозначный, разнонаправленный характер.

Отмечается достоверное увеличение (по сравнению с дооперационными показателями) таких хронометрических параметров, как ИКК, ИКД, Т, снижение МА в 1-е послеоперационные сутки во всех группах, что подтверждает эффективность антикоагулянтной терапии как НФГ, так и НМГ. Тем не менее, эти изменения являются проявлением гиперкоагуляции в коагуляционном звене гемостаза, что коррелирует с ускорением протромбиназо- и тромбинообразования. В 3-й группе больных, оперированных под ЭА 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 ИКД, Т и МА во всех трех группах.

При исследовании ИКК у всех пациентов на протяжении лечения не отмечалось достоверных различий в пределах нормальных показателей. И лишь в 1-й группе наблюдалось уменьшение агрегации тромбоцитов.

Следует обратить внимание на достоверное увеличение параметра ИРЛС, которое отмечается только у больных 3-й группы, оперированных под эпидуральной анестезией. Причем динамика изменения показателя ИРЛС такова, что на 1-е сутки приходится увеличение этого показателя практически на 50 % по отношению к исходной величине. На 5-е сутки мы наблюдали незначительное снижение этого показателя, связанное с удалением эпидурального катетера в конце первых послеоперационных суток. У больных во 2-й и 3-й группах показатель ИРЛС сохранялся на умеренно сниженном уровне и лишь к 5-м суткам приблизился к норме.

Структура тромбгеморрагических осложнений по группам подтверждает необходимость использования низкочастотной пьезоэлектрической гемовискозиметрии для проведения комплексной оценки гемостаза (табл. 3).

Таблица 3

**Структура тромбгеморрагических осложнений**

Осложнения	Группы		
	1-я	2-я	3-я
Массивные кровотечения	1	н/отм.	н/отм.
Гематомы в месте инъекций	14	4	3
ТЭЛА	1	н/отм.	н/отм.
ТГВ	4	1	н/отм.
Койко-день	10,5	7,5	7,0

Из приведенных в табл. 3 данных следует, что уменьшение количества тромбгеморрагических осложнений связано с использованием бемипарина. Так, в группах пациенток, получавших бемипарин, не наблюдалось массивных кровотечений, ТЭЛА, практически отсутствовал ТГВ, значительно уменьшено, по сравнению с 1-й группой, количество послеинъекционных 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**

Использование низкочастотной пьезоэлектрической гемовискозиметрии позволяет оперативно и достоверно оценить кинетику тромбообразования, начиная от начальной вязкости и агрегации, вплоть до образования сгустка и его фибринолиза, а также выявить гемокоагуляционные расстройства у пациентов с экстирпацией матки до, во время и после проведения оперативного вмешательства, что позволяет своевременно проводить их профилактику и лечение.

1. Бемипарин в дозировке 3500 I раз в сутки по приведенной выше схеме является эффективным и безопасным методом коррекции нарушений в системе гемостаза, тромбгеморрагических осложнений у больных с экстирпацией матки на этапах хирургического лечения.

2. Эпидуральная анестезия у данной группы больных в интраоперационном и послеоперационном периодах является не только предпочтительным методом выбора анестезии, но и методом тромбопрофилактики.

3. Использование комплексной профилактики, включающей в себя проведение продленной эпидуральной анестезии и введение бемипарина, позволяет добиться отсутствия таких тромбгеморрагических осложнений, как ТЭЛА, массивные кровотечения, сократить количество послеинъекционных гематом, ТГВ, а также уменьшить сроки стационарного лечения на 33,3 %.

**ЛИТЕРАТУРА**

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

2. 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.

3. Тарабрин О. А. Применение волювена в комплексной коррекции гемокоагуляционных расстройств у больных с острым деструктивным панкреатитом и внутрибрюшной гипертензией / О. А. Тарабрин, С. С. Щербаков, Д. Г. Гавриченко // Украинський журнал екстремальної медицини імені Г. О. Можаява. – 2010. – Т. 11, № 3. – С. 118–122.

4. Макаров О. В. Профилактика тромбоэмболических осложнений в гинекологии / О. В. Макаров, Л. А. Озолина, С. Б. Керчелаева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2005. – № 4 – С. 52–56.

5. Стеценко А. И. Использование анализатора реологических свойств крови АРП-01 «МЕДНОРД» в клинической

практике / А. И. Стеценко // Актуальные проблемы клинических исследований агрегатного состояния крови (2-й выпуск) : материалы науч.-практ. конф. – 2000. – С. 67–73.

6. Tarabrin O. New method diagnostics coagulation disorders after surgery / O. Tarabrin, V. Suslov, V. Grubnik // Critical Care. – 2010, March. – Vol. 14, Suppl. 1. – P. 122.

УДК 611.013.36-007-021-092:577.21

Н. В. Котова, д-р мед. наук, проф.,  
В. О. Майчук

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ ОСНОВИ ЕТИОПАТОГЕНЕЗУ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ВРОДЖЕНИХ ДЕФЕКТІВ НЕВРАЛЬНОЇ ТРУБКИ

*Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*

УДК 611.013.36-007-021-092:577.21

Н. В. Котова, В. О. Майчук

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА И ПРОФИЛАКТИКИ ВРОЖДЕННЫХ ДЕФЕКТОВ НЕВРАЛЬНОЙ ТРУБКИ

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

В обзоре источников литературы представлены имеющиеся данные об эпидемиологии, этиопатогенезе, в частности, о его молекулярно-генетических аспектах, особенностях клинического течения врожденных пороков нервной трубки, а также основные проблемы пренатальной профилактики данной патологии.

**Ключевые слова:** врожденные дефекты нервной трубки, этиопатогенез, профилактика.

UDC 611.013.36-007-021-092:577.21

N. V. Kotova, V. O. Maychuk

## MOLECULAR AND GENETIC BASES OF ETIOPATHOGENESIS AND PROPHYLAXIS OF CONGENITAL DEFECTS OF THE NEURAL TUBE

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

This review reveals epidemiology, etiopathogenesis, particularly both maternal and embryonic genetic risk factors for spina bifida, clinical features, analysis of data on variants of routine management, prenatal diagnosis and treatment of NTDs.

**Key words:** congenital defects of the neural tube, etiopathogenesis, prophylaxis.

### Вступ

Комплекс анатомічних і функціональних придатків мальформацій спинного мозку умовно називають мієлодисплазія (*mielos* — спинний мозок, *displasia* — неправильний розвиток органів і тканин), або вроджені дефекти нервової трубки (ВДНТ). Мієлодисплазія є проявом спінального дизрафізму (*raphe* — шов), тобто порушення закриття по серединній лінії утворень мезо- і ектодермального походження в періоді раннього та пізнього онтогенезу.

**Мета** роботи — аналіз джерел літератури для визначення відомих молекулярно-генетичних порушень, що зумовлюють формування ВДНТ трубки, і перспективних патогенетично-обґрунтованих напрямів пренатальної та пренатальної профілактики.

### Епідеміологія

За даними ВООЗ, популяційна частота вроджених вад розвитку варіює від 2,7 до 16,3 % і у середньому становить 4–6 %. В Україні що-

року народжується близько 12 000 дітей з вродженими вадами розвитку та спадковими хворобами. Одні з перших місць серед вроджених мальформацій посідають ВДНТ, що в різних популяціях становлять від 0,2 до 10 на 1000 народжених живими дітей за рік (у середньому 1 ‰). Існують значні географічні відмінності у поширеності ВДНТ на 10 000 новонароджених: 0,9 — у Канаді; 0,7 — у Франції; 7,7 — в ОАЕ; 11,7 — у країнах Південної Америки; 25–30 — у Великобританії, 199 — у північних регіонах Китаю [17]. Спинномозкова грижа, як найпоширеніша серед вад розвитку ЦНС, трапляється в 1,9 рази частіше у хлопчиків, ніж у дівчаток.

Масштабне зниження показників народження дітей з ВДНТ відбулось у США за період з 30-х (2,31 на 1000 новонароджених) до 60-х років (0,77 на 1000 новонароджених) ХХ ст. Цей факт був пов'язаний із розвитком таких методів пренатальної діагностики, як ультрасонографія та скринінг рівня альфа-фетопротеїну, і, як наслідок цього, — зростання показників переривання вагітності. При цьому більшість авторів констату-