

В. Г. Дубинина, *д-р мед. наук, проф.*,
С. Р. Галич, *д-р мед. наук, проф.*,
Е. П. Бугаенко
О. К. Николаев

ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА И КОМПЛЕКСНАЯ КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ, ОПЕРИРУЕМЫХ ПО ПОВОДУ РАКА МАТКИ

Одесский национальный медицинский университет

Около 50 % больных 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. Особенно 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 тромбоз эмболия легочной артерии развивается в 3 % случаев [1; 2].

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) могут быть эффективной альтернативой пероральным антагонистам витамина К (АВК) при необходимости длительного применения антикоагулянтов (вторичная профилактика венозного тромбоза эмболизма (ВТЭ)). Использование про-

дленной тромбопрофилактики бемипарином (4 нед.) после выписки из стационара позволило сократить частоту ВТЭ при хирургических вмешательствах по поводу онкопатологии — снижение больших на 82 %, всех ВТЭ — на 40 % [3; 4].

По данным АССР (American College of Chest Physicians, 2008), онкологическим пациентам группы высокого риска, подвергающимся обширным хирургическим вмешательствам и/или имеющим ВТЭ в анамнезе, рекомендуется продленная тромбопрофилактика НМГ на период до 28 дней после выписки из стационара.

Необходимо отметить, что ВТЭ следует считать скорее хроническим, чем острым заболеванием. Риск рецидива после острого эпизода ВТЭ остается очень высоким в течение 6–12 мес. и даже в течение последующих 5 лет он составляет 25 %, 10 лет — 30 %. В случае рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) существенно повышается вероятность развития посттромботического синдрома. Смертность при рецидивирующей ВТЭ составляет 4–9 % (Z. Tienan et al., 2009). Эффективность длительной антикоагулянтной терапии в профилактике рецидивов ВТЭ показана в исследовании S. Schulman et al. (1995). Так, в группе, где терапия была продолжена до 12 и 24 мес., частота рецидивов была в 2 раза ниже, чем в группе 6-месячного курса. Похожие

результаты получены и в исследовании G. Agnelli et al. (2001), в котором пациенты после первого эпизода идиопатического ТГВ получали антикоагулянты в течение 3 мес. или года. Существенная разница в частоте рецидивов между группами сохранялась в течение 2 лет наблюдения. Имеющиеся сегодня данные по вторичной тромбопрофилактике ВТЭ с применением бемипарина показывают, что этот препарат является не менее эффективной альтернативой АВК (V. Kakkar, 2003; R. Lecumberri, 2006; Santamaria et al., 2006).

Материалы и методы исследования

Исследованы результаты хирургического лечения в гинекологическом отделении ООКБ 44 больных, перенесших экстирпацию матки за период с 2010 по 2011 гг. Основным критерий включения пациентов в исследование — наличие заболевания раком матки T1-2N0M0, планового оперативного вмешательства — экстирпации матки. Критерии исключения: обострение у больных хронических заболеваний, наличие инфекций, алкоголизм, наркомания, прием лекарственных препаратов, использование которых могло бы исказить гемостазиологические тесты. Все пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от выбора метода продленной тромбопрофилактики (табл. 1). Исследуемые были рандомизированы по воз-

Таблица 1

**Распределение больных по группам
в зависимости от схем тромбопрофилактики**

Группа больных	Метод анестезии	Схема тромбопрофилактики в стационаре	Схема амбулаторной тромбопрофилактики
1-я, n=23	Продленная эпидуральная анестезия (ропивакаин), катетер устанавливался вечером накануне операции	НМГ — бемипарин по 3500 п/к через 6 ч после операции 1 раз в сутки в течение 7–10 дней	Бемипарин по 2500 п/к 1 раз в сутки в течение 28 дней
2-я, n=21			Варфарин 2,5 мг, <i>per os</i> 1 раз в сутки в течение 28 дней

расту, сопутствующей патологии и тяжести состояния. В 1-й группе (23 пациентки) тромбопрофилактику проводили бемипарином 3500, подкожно (п/к) 1 раз в сутки в течение первых 10 дней после операции, затем по 2500, п/к 1 раз в сутки в течение 28 дней после выписки.

Во 2-й группе (21 пациентка) тромбопрофилактику проводили бемипарином 3500 п/к 1 раз в сутки в течение первых 10 дней после операции, затем варфарином 2,5 мг, *per os* 1 раз в сутки в течение 28 дней после выписки.

Состояние гемостаза, до операции, на 1-е, 3-и, 5-е и 7-е сутки после операции, в день выписки (10-е сутки) больной из стационара контролировалось стандартной коагулограммой и инструментальным методом оценки функционального состояния компонентов системы гемостаза и фибринолиза — низкочастотной вибрационной пьезоэлектрической гемокоагулографии (НПКГ). 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 различных нарушений функцио-

нального состояния системы гемостаза) (табл. 2). Состояние гемокоагуляции на 7, 14, 21, 28-е сутки тромбопрофилактики на дому контролировалось НПКГ. Следует отметить, что показатели НПКГ достоверно коррелируют с показателями стандартной коагулограммы [5; 6].

**Результаты исследования
и их обсуждение**

У всех больных, вошедших в исследование, до операции в системе гемостаза выявлены сдвиг в сторону гиперкоагуляции и угнетение фибринолиза. Об этом свидетельствовало статистически значимое ($p < 0,05$) — отклонение параметров гемовискозиграмм от нормы: ИКК сократилась на 48 %; КТА увеличилась на 36 %, повысилась ИКД на 29 %, сократилось Т на 31,3 %. Также резко увеличена МА — на 51 %.

В 1-е послеоперационные сутки у больных во всех группах наблюдались существенные

сдвиги в системе регуляции агрегатного состояния крови (РАСК). Отмечается достоверное увеличение, по сравнению с дооперационными показателями, таких хронометрических параметров, как ИКК, Т, а также достоверно снизились КТА, ИКД и МА. Это подтверждает эффективность антикоагулянтной терапии бемипарином на фоне умеренной гиперкоагуляции.

К 5-м послеоперационным суткам мы наблюдали нормокоагуляцию: нормализацию ИКК, КТА, ИКД, МА, Т в обеих группах.

Через 7 дней после выписки отмечены достоверные различия в состоянии системы РАСК в исследуемой (1-й) и контрольной (2-й) группах.

В 1-й группе состояние гемокоагуляции достоверно не отличалось от такового на 5–7-е послеоперационные сутки — нормокоагуляция.

Во 2-й группе по сравнению с состоянием системы РАСК на 5–7-е послеоперационные сутки отмечалось увеличение ИКК, Т на 18 и 11,5 % соответственно. Сократились такие показатели: КТА — на 15 %, ИКД — на 21 % и МА — на 35 %. Данные изменения трактовались как умеренная гипокоагуляция.

Сходные результаты были выявлены на 14, 21, 28-е сутки «терапии на дому». Мы рассматриваем такую разницу в эффектах клинически эквивалентных дозировок варфарина и бемипарина различием в их фармакокинетике: благодаря

Таблица 2

Референтные значения показателей низкочастотной вибрационной пьезоэлектрической гемокоагулографии у здоровых добровольцев

Показатель	Наименование показателя	М	Доверит. инт.
ИКК	Интенсивность контактной фазы коагуляции	54,30	±10,91
КТА	Константа тромбиновой активности	15,22	±3,46
ИКД	Интенсивность коагуляционного драйва	21,15	±3,70
МА	Максимальная плотность сгустка, отн. ед.	525,45	±70,50
Т	Время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка, мин	48,50	±4,25

Структура тромбгеморрагических осложнений ($p \geq 0,05$)

Осложнения	В стационаре		После выписки, в течение 1 мес.	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Массивные кровотечения*	—	—	—	1
Малые кровотечения**	—	—	—	7
ТЭЛА	—	—	—	1
ТГВ	1	—	1	2
Острый инфаркт миокарда	—	—	—	1
ОНМК по ишемическому типу	—	1	—	—
Итого (геморрагических осложнений)	—	—	—	4,76 %
Итого (тромботических осложнений)	4,35 %	4,76 %	4,35 %	19,05 %

Примечание. * — нуждались в госпитализации; ** — не нуждались в госпитализации.

длительному действию (48–72 ч) и кумулятивному эффекту варфарин поддерживает систему РАСК в состоянии перманентной умеренной гипокоагуляции; бемипарин же на 10-й и, тем более, на 24-й час от введения уже не имеет гипокоагуляционных (и зачастую геморрагических) свойств и только осуществляет тромбопрофилактику на фоне нормокоагуляции.

Структура тромбгеморрагических осложнений в группах подтверждает преимущество использования схемы коррекции состояния тромбоопасности у больных с экстирпацией матки в виде пролонгированного введения бемипарина на протяжении 28 дней после выписки из стационара (табл. 3).

На стационарном этапе лечения в обеих группах наблюдалось по одному случаю тромботических осложнений (4,35 и 4,76 % для 1-й и 2-й групп соответственно). Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности профилактики бемипарином в вышеуказанных дозировках и не противоречат данным литературы. Отсутствие кровотечений в раннем послеоперационном периоде мы связываем с достаточным хирургическим гемостазом в ране.

Пролонгированное использование (в течение 28 дней после выписки из стационара) бемипарина коррелировало с уменьшением количества тромбгеморрагических осложнений: в группе пациентов, получавших бемипарин, не наблюдалось массивных кровотечений, ТЭЛА, практически отсутствовал ТГВ (один случай), также не выявлено случаев ОНМК по ишемическому типу и острого инфаркта миокарда. В группе, получавшей варфарин после выписки из стационара, наблюдались следующие геморрагические осложнения: один случай массивного кровотечения, потребовавший хирургического вмешательства, 7 случаев так называемой малой

кровоточивости, включившей в себя носовые кровотечения и экхимозы (этот вид геморрагических осложнений не был включен в общую частоту встречаемости во 2-й группе в силу низкой клинической значимости). Из тромботических осложнений после выписки из стационара у больных, принимавших варфарин, отмечено два случая ТГВ и один — ОИМ. Таким образом, на фоне антикоагулянтной «терапии на дому» в течение 28 дней с дня выписки из стационара в 1-й группе не наблюдалось геморрагий, а тромбозы составили 4,35 %, во 2-й группе эти показатели составили 4,76 и 19,05 % соответственно.

Данные результаты иллюстрируют разницу в механизмах действия прямых и непрямых антикоагулянтов. Бемипарин обеспечивает достаточную тромбопрофилактику при клинически невыраженном геморрагическом эффекте, обладает более управляемым относительно варфарина действием. Варфарин, характеризующийся высокой продолжительностью действия и кумулятивным эффектом, может иметь побочное действие и осложнения в позднем послеоперационном периоде в виде массивных и малых кровотечений. Важно, что варфарин угнетает не только синтез витамин К-зависимых факторов коагуля-

ции, но и блокирует выработку печенью витамин К-зависимых эндогенных антикоагулянтов — протеинов С и S, что в конечном итоге может привести к тромботическим осложнениям у больных, получающих терапию этим препаратом. Тем не менее, использование варфарина было и остается, по нашему мнению, актуальным для длительной тромбопрофилактики.

Выводы

1. Использование низкочастотной пьезоэлектрической гемовискозиметрии позволяет оперативно и достоверно оценить кинетику тромбообразования — от начальной вязкости до образования сгустка и его фибринолиза, выявить гемокоагуляционные расстройства у пациенток с экстирпацией матки до, во время и после проведения оперативного вмешательства на протяжении длительного периода, что позволяет своевременно проводить тромбопрофилактику.

2. Бемипарин в дозировке 3500 1 раз в сутки по вышеприведенной схеме — эффективный и безопасный метод коррекции нарушений в системе гемостаза, тромбоемболических осложнений у больных с раком тела матки на этапах хирургического лечения.

3. Бемипарин в дозировке 2500 1 раз в сутки в течение 28 дней после выписки пациентов из стационара — эффективный и безопасный метод коррекции нарушений в системе гемостаза, тромбоемболических осложнений у больных, перенесших экстирпацию матки.

4. Предложенная схема длительной тромбопрофилактики бемипарином имеет доказанное преимущество над тромбопрофилактикой варфарином в плане эффективности и безопасности, позволяет добиться нивелирования разного рода геморрагических осложнений и более чем в 3 раза сократить количество тромботических осложнений в период 28 дней с момента вы-

писки пациентки из стационара после экстирпации матки.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Состояние системы гемостаза у больных раком желудка и толстой кишки* / В. Н. Запорожан, О. А. Тарабрин, Б. С. Запороженко [и др.] // *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*. – 2005. – № 3. – С. 67–69.

2. *Сочетание продленной эпидуральной анестезии с бемипарином как вариант комплексной коррекции состояния тромбоопасности у больных с экстирпацией матки* / О. А. Тарабрин, И. И. Тютрин, А. В. Туренко [и др.] // *Український журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можаява*. – 2010. – Т. 11, № 4. – С. 130–134.

3. *Kakkar V. V. Extended prophylaxis with Bemiparin for prevention of late venous thromboembolism after abdominal or pelvic surgery for cancer* / V. V. Kakkar // *Journal of Thrombosis and*

Haemostasis. – 2010. – Vol. 8, I. 6. – P. 1223–1229.

4. *Bemiparin in Oncology* / Bosch M. Monreal, A. Vignoli, Villamediana R. Lecumberri, P. Prandoni // *Drugs*. – 2010. – Vol. 70, Suppl. 2A. – P. 35–42.

5. *Удуг В. В. Протокол № 7 медико-фармакологических испытаний опытного образца «Аппаратно-программного комплекса для клинико-диагностических исследований реологических свойств крови АРП-01М «Меднорд»* / В. В. Удуг; Лаборатория «Физиологии, молекулярной и клинической фармакологии» НИИ Фармакологии СО РАМН. – Томск, 2010.

6. *Шипаков В. Е. Протокол № 6/10 о проведении медицинских испытаний «Аппаратно-программного комплекса АРП-01М «Меднорд»* / В. Е. Шипаков, М. И. Шписман; Кафедра анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии, кафедра анестезиологии и реаниматологии ФПК и ППС СибГМУ. – Томск, 2010.

УДК 618.14-006.6-005.6:616.151.5

В. Г. Дубинина, С. Р. Галич, Е. П. Бугаенко, О. К. Николаев

ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА И КОМПЛЕКСНАЯ КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ, ОПЕРИРУЕМЫХ ПО ПОВОДУ РАКА МАТКИ

В данной работе представлены результаты исследования нарушений в системе РАСК у 44 больных, перенесших экстирпацию матки. Исследования проводились в двух группах, которые отличались по методу пролонгированной тромбопрофилактики. Выяснено, что бемипарин в дозировке 2500 1 раз в сутки в течение 28 дней после выписки пациентов из стационара — более эффективный и безопасный метод коррекции нарушений в системе РАСК, чем антагонисты витамина К.

Ключевые слова: экстирпация матки, система РАСК, тромбопрофилактика.

UDC 618.14-006.6-005.6:616.151.5

V. G. Dubinina, S. R. Galich, Ye. P. Bugaenko, O. K. Nikolaev

DIAGNOSIS, PROGNOSIS AND CORRECTION OF THE COMPLEX IN THE HEMOSTASIS IN PATIENTS WHO WERE OPERATED ON IN CONNECTION WITH UTERINE CANCER

This paper presents the findings of violations in the RASB system in 44 patients who had hysterectomy. The studies were conducted in two groups, which differed according to the method of prolonged thromboprophylaxis. It was found that a dosage of 2500 bemiparin once a day within 28 days after discharging patients from the hospital is a more safe and effective method for correcting disturbances in the RASB system than vitamin K antagonists.

Key words: hysterectomy, the RASB system thromboprophylaxis.

УДК 616-089.5:616.15

Р. О. Ткаченко*, д-р мед. наук, проф.,

І. Л. Басенко, канд. мед. наук, доц.,

О. Л. Бутенко

НЕЙРОАКСІАЛЬНА АНЕСТЕЗІЯ ПРИ КЕСАРЕВОМУ РОЗТИНІ Й ОЦІНКА ГЕМОСТАЗУ

Одеський національний медичний університет,

* Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ

Незважаючи на розвиток акушерства як науки, розродження шляхом кесаревого розтину донині залишається стабільно високим. Так, за даними

Одеського обласного перинатального центру, у 2010 р. було виконано 1395 операцій кесаревого розтину, що становило 29,4 % від загальної кількості

пологів, а у 2011 р. цей показник сягнув 1453 кесаревих розтинів, тобто 29,6 % [1; 2].

Анестезія при кесаревому розтині посідає шосте місце се-