

7. Jacobs S.E., Berg M., Hunt R., Tarnow-Mordi W.O., Inder T.E., Davis P.G. Cooling for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *Cochrane Database System Review*, 2013, vol. 31, suppl. 1. Available at: https://www.cochrane.org/CD003311/NEONATAL_cooling-for-newborns-with-hypoxic-ischaemic-encephalopathy (accessed: 18.10.2018)

8. Pardo A.C. Autoregulation in infants with neonatal encephalopathy. *Pediatric Neurology Briefs*, 2015, vol. 29, suppl. 10, p. 75. doi: 10.15844/pedneurbriefs-29-10-2

9. Skranes J.H., Elstad M., Thoresen M., Cowan F.M., Stiris T., Fugelseth D. Hypothermia makes cerebral resistance index a poor prognostic tool in encephalopathic newborns. *Neonatology*, 2014, vol. 106, suppl. 1, pp. 17-23.

10. Tagin M., Abdel-Hady H., Rahman S., Azzopardi D.V., Gunn A.J. Neuroprotection for perinatal hypoxic ischemic encephalopathy in low- and middle-income countries. *Journal of Pediatrics*, 2015, vol. 167, suppl. 1, pp. 25-28.

Надійшла до редакції 17.09.2018

Рецензент д. мед. н., проф. В. І. Снісарь, дата рецензії 19.09.2018

УДК 616.13-004.6-002.18-06:616.151.5]-089-07-084

DOI 10.31379/2411.2616.12.2.7

**І. В. Твердовський, Є. П. Бугаєнко, А. Л. Бобирь,
К. П. Кірпічнікова, О. М. Салех**

ДИНАМІКА ЗМІН СТАНУ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ОБЛІТЕРУЮЧИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ СУДИН НИЖНІХ КІНЦІВОК НА ФОНІ ВИКОРИСТАННЯ НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ГЕПАРИНУ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.13-004.6-002.18-06:616.151.5]-089-07-084

DOI 10.31379/2411.2616.12.2.7

**І. В. Твердовський, Е. П. Бугаєнко, А. Л. Бобирь, Е. П. Кирпичникова,
Е. Н. Салех**

**ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА
У БОЛЬНЫХ ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ СОСУДОВ
НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ НА ФОНЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НИЗКОМО-
ЛЕКУЛЯРНОГО ГЕПАРИНА**

Было оценено исходное состояние системы гемостаза у 45 больных, проходивших лечение по поводу облитерирующего атеросклероза нижних конечностей в Одесской областной клинической больнице. Во время оперативного вмешательства и в послеоперационном периоде больные получали обезболивание на основе эпидурального введения бупивакаина, также в схему лечения входил эноксапарин 0,4 мл (40 000 анти-Ха МЕ) 2 раза в сутки подкожно в переднебоковую поверхность брюшной стенки с первых послеоперационных суток в течение 7 сут. и пентоксифиллин в/в капельно 200 мг два раза в сутки в течение 7 сут. Динамика состояния системы гемостаза у этой группы больных была оценена с помощью низкочастотной вибрационной пьезоэлектрической тромбоэластографии (НПТЭГ) в первые сутки до оперативного вмешательства и на 3-и, 5-е и 7-е послеоперационные сутки.

© І. В. Твердовський, Є. П. Бугаєнко, А. Л. Бобирь та ін., 2018

Результаты. До оперативного вмешательства и начала лечения у больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей на фоне активации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза отмечаются существенная структурная и хронометрическая гиперкоагуляция с повышенной генерацией тромбина и угнетение фибринолитической активности крови. На фоне лечения в составе эпидурального введения бупивакаина, эноксапарина 0,4 мл (40 000 анти-Ха МЕ) 2 раза в сутки с первых послеоперационных суток и пентоксифиллина в/в капельно 200 мг два раза в сутки наблюдались достоверные изменения в сторону нормализации во всех составляющих системы гемостаза по методике НПТЭГ ($p < 0,001$). Интенсивная терапия на фоне системного патологического процесса привела к нормализации показателей коагуляционного звена системы гемостаза у больных облитерирующим атеросклерозом. Сосудисто-тромбоцитарная и фибринолитическая системы не достигли в течение 7 сут. нормальных величин, но продемонстрировали значительную тенденцию к снижению степени проявлений их нарушений ($p < 0,001$).

Ключевые слова: облитерирующий атеросклероз, тромбообразование, гемостаз.

UDC 616.13-004.6-002.18-06:616.151.5]-089-07-084

DOI 10.31379/2411.2616.12.2.7

I. V. Tverdovsky, Ye. P. Bugaenko, A. L. Bobyr, K. P. Kirpichnikova, O. M. Salekh

DYNAMICS OF CHANGES IN THE HEMOSTATIC SYSTEM IN PATIENTS WITH OBLITERATING ATHEROSCLEROSIS OF THE LOWER EXTREMITIES AGAINST THE USE OF LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARIN

Relevance. Patients with peripheral arterial disease have 3- to 5-fold higher mortality risk compared with those without peripheral arterial disease. Increased mortality is mainly driven by a higher cardiovascular disease risk and reflects the underlying systemic atherosclerosis process in peripheral arterial disease patients.

Objective of the study. The purpose of this study is to evaluate the functional state of the vascular-platelet, coagulation and fibrinolysis of the hemostasis system and their disorders with the help of low-frequency vibration piezoelectric thromboelastography (NPTEG) in patients with obliterating atherosclerosis of the lower extremities on the background of treatment.

Materials and methods. The initial state of the hemostasis system was evaluated in 45 patients undergoing treatment for obliterating atherosclerosis of the lower limbs in the Odessa Regional Clinical Hospital. During surgery and in the postoperative period, patients received anesthesia on the basis of epidural bupivacaine administration, also included enoxaparin 0.4 ml (40,000 anti-Ха IU) 2 times a day subcutaneously in the antero-lateral surface of the abdominal wall from the first postoperative day, for 7 days and pentoxifylline IV in the drip 200 mg twice a day for 7 days. The dynamics of the hemostatic system in this group of patients was assessed with the help of NPTEG on the first day before surgery, and at 3, 5 and 7 postoperative days.

Results. Prior to surgery and initiation of treatment in patients with obliterating atherosclerosis of the lower extremities against the background of the activation of the vascular — platelet unit of hemostasis, significant structural and chronometric hypercoagulation with increased thrombin generation and inhibition of fibrinolytic activity of blood was noted. On the background of treatment in the epidural administration of bupivacaine, enoxaparin 0.4 ml (40,000 anti-Ха IU) 2 times a day from the first postoperative day and pentoxifylline IV drip 200 mg twice a day, there were significant changes in the direction of normalization in all components system of hemostasis by the method of NPTEG ($p < 0.001$). Intensive therapy against the background of the systemic pathological process led to the normaliza-

tion of coagulation units of the hemostasis system in patients with obliterating atherosclerosis. Vascular-platelet and fibrinolytic systems did not achieve normal values within 7 days, but showed a significant tendency to decrease the degree of manifestation of their disorders ($p < 0.001$).

Key words: obliterating atherosclerosis, thrombus formation, hemostasis.

У західних країнах щороку від захворювань серцево-судинної системи (ССС) вмирають приблизно 3 млн осіб, у США — 1 млн, що становить половину всіх смертей [2]. Смертність від захворювань ССС переважає над смертністю від усіх зляканих новоутворень разом узятих, причому чверть померлих від цієї недуги — люди працездатного віку [1].

Захворювання ССС досить численні. Частина з них є хворобами переважно серця, інші — головним чином артерій (атеросклероз) або вен, деякі уражають серцево-судинну систему в цілому (гіпертонічна хвороба). Хронічні захворювання аорти й артерій призводять до порушення кровотоку в судинах за рахунок облітеруючих (стенотичних) або дилатуючих (аневризматичних) уражень [5].

За деякими оцінками, понад 200 млн людей у всьому світі страждають від захворювань артерій нижніх кінцівок (ЗАНК). Поширеність ЗАНК зросла на 25 % у 2000–2010 рр., особливо у країнах з низьким і середнім рівнем доходу [3]. Своєчасна діагностика і лікування сприяють збільшенню тривалості та якості життя і поліпшенню показників громадського здоров'я (зниження інвалідності, показників смертності, тяжких ускладнень хвороби) [4].

Метою даного дослідження є оцінка функціонального стану судинно-тромбоцитарної, коагуляційної ланок і фібринолізу системи гемостазу та їхніх розладів за допомогою низькочастотної вібраційної п'єзоелектричної тромбоеластографії (НПТЕГ) у хворих на облітеруючий атеросклероз (ОА) нижніх кінцівок на фоні лікування.

Матеріали та методи дослідження

Було оцінено вихідний стан системи гемостазу у 45 хворих, які проходили лікування з приводу ОА нижніх кінцівок в Одеській обласній клінічній лікарні. Критеріями включення до дослідження були: наявність у пацієнта ОА Іа та ІІІ стадій, верифікованого за допомогою комп'ютерної ангіографії або доплерографії, стенозу стегнового, підколінного або гомілкового сегментів, вік 18 років і більше, відсутність факторів, позначених у складі критеріїв виключення, інформована письмова згода пацієнта на участь у дослідженні. Критеріями виключення з дослідження стали: відмова пацієнта від участі у дослідженні, відмова пацієнта від складових терапій: переливання компонентів крові (з релігійних причин), епідуральної анестезії та аналгезії (побоювання ускладнень пункції епідурального простору), наявність відносних або абсолютних протипоказань до катетеризації епідурального простору, алергічні реакції на лідокаїн або бупівакаїн, некомпенсовані хронічні захворювання або захворювання, які впливають на систему гемостазу.

Оцінка системи гемостазу проводилася за допомогою НПТЕГ. Кров для дослідження брали в однакових умовах за стандартною методикою з кубітальної вени випробуваних. Для вивчення системи гемостазу та реологічних властивостей крові використовувався апаратно-програмний комплекс АРП-01М «Меднорд», призначений для безперервної реєстрації основних параметрів процесу утворення згустка крові та його лізису.

Усім хворим було проведено оперативне втручання в обсязі стегново-підколінного шунтування автовеною. Протягом оперативного втручання та в післяопераційному періоді хворі отримували знеболювання на основі епідурального введення бупівакаїну, також до схеми лікування входив еноксапарин 0,4 мл (40 000 анти-Ха МО) двічі на добу підшкірно в передньобічну поверхню черевної стінки з 1-ї післяопераційної доби протягом 7 діб та пентоксифілін в/в краплинно 200 мг двічі на добу протягом 7 діб. Динаміку стану системи гемостазу у цій групі хворих на ОА було оцінено за допомогою НПТЕГ у 1-шу добу до оперативного втручання та на 3-тю, 5-ту та 7-му післяопераційну добу. Лікування ОА включало в себе гастропротекторну, спазмолітичну, реологічно активну, антиоксидантну, метаболічну та інфузійну терапію.

Результати дослідження та їх обговорення

У хворих на ОА на фоні активації судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу відзначається суттєва структурна (збільшення амплітуди показника максимальної щільності згустка (МА) НПТЕГ) і хронометрична (скорочення інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК), індексу коагуляційного драйву (ІКД), константи тромбінової активності (КТА) та часу згортання крові (ЧЗК) НПТЕГ) гіперкоагуляція з підвищеною генерацією тромбіну (збільшення показника тромбінової активності початкового показника агрегатного стану крові (А0), часу контактної фази коагуляції (R(t1)), ІКК НПТЕГ) та пригнічення фібринолітичної активності крові — інтенсивності ретракції та лізису згустка (ІРЛЗ).

На 3-тю добу на фоні лікування стан системи гемостазу, за даними НПТЕГ, мав помірну позитивну динаміку. Динаміка стану системи гемостазу у хворих на ОА наведена у табл. 1. Згідно з цими даними, стан системи гемостазу у хворих на ОА на 3-тю добу лікування характеризується помірними змінами в усіх його ланках порівняно з показниками до початку лікування (1-ша доба, до оперативного втручання). У первинній ланці гемостазу зберігаються порушення агрегації тромбоцитів.

Таблиця 1

Динаміка стану системи гемостазу у хворих на облітеруючий атеросклероз на 3-тю добу лікування, $M \pm \sigma$

Показник	Норма	Хворі на ОА	
		До оперативного втручання (1-ша доба)	У процесі лікування (3-тя доба)
A0	222,25±15,33	435,49±26,88*	419,65±23,12*
R(t1)	2,36±0,14	1,36±0,34*	1,48±0,11*
ІКК	84,30±1,01	145,41±3,23*	139,74±3,03*
КТА	15,22±0,32	31,13±0,54*	30,12±0,51*#
ЧЗК(t3)	8,42±0,18	4,44±0,39*	5,02±0,29*
ІКД	21,15±0,60	41,73±1,29*	37,59±0,93*#
ІПЗ	14,45±0,42	31,47±0,87*	28,43±0,25*#
МА	525,45±30,50	914,49±61,13*	825,81±51,87*
ІРЛЗ	16,45±0,40	8,67±0,66*	9,98±0,59*

Примітка. Розбіжності достовірні: * — порівняно з групою здорових добровольців ($p < 0,001$); # — у пацієнтів на 3-тю добу порівняно з тією ж групою на 1-шу добу ($p < 0,05$).

За даними НПТЕГ, виявлено статистично достовірне відхилення від норми показників, які характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів (A0, R(t1) та ІКК). Так, показник ІКК у хворих на ОА на 3-тю добу лікування становив $139,74 \pm 3,03$, що достовірно ($p < 0,001$) перевищує показник норми на 65,76 %; A0 — $(419,65 \pm 23,12)$ відн. од., що достовірно ($p < 0,001$) дорівнювало 88,81 % підвищення порівняно з нормою; R(t1) знизився до $(1,48 \pm 0,11)$ хв, що є укороченням показника на 37,28 % ($p < 0,001$). Усі перелічені 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 ОА на 3-тю добу порівняно з показниками здорових добровольців.

Порівнювали зміни у системі гемостазу між показниками НПТЕГ у динаміці: на 3-тю добу після початку лікування та на 1-шу добу до оперативного втручання. Так, показник ІКК у хворих на ОА на 3-тю добу лікування становив — $139,74 \pm 3,03$, що нижче показника на 1-шу добу на 3,89 %; A0 на 3-тю добу знизився на 3,63 % порівняно з 1-ю добою лікування; R(t1) був подовжений порівняно з 1-ю добою на 8,82 % (див. табл. 1).

Зміни у судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу на 3-тю та на 1-шу добу лікування хворих на ОА, оцінені за методикою НПТЕГ, є недостовірними, тобто можна констатувати відсутність суттєвих змін на тлі спрямованості процесів у бік нормалізації. Це вказує на збереження порушень до 3-ї доби лікування у клітинній ланці гемостазу хворих на ОА без динаміки до покращання. Щодо характеристики I та II ланок коагуляції, було відзначено статистично достовірне ($p < 0,001$) зменшення амплітудних і хронометричних показників НПТЕГ порівняно з показниками норми. Отримані такі дані: збільшення показників ІПЗ на 96,74 % — до $28,43 \pm 0,25$; КТА на 97,89 % — до $30,12 \pm 0,51$; ІКД на 77,73 % — до $37,59 \pm 0,93$; МА на 57,16 % — до $825,81 \pm 51,87$; скорочення ЧЗК(t3) на 40,38 % — до 5,02 хв. Наведені дані свідчать про гіперкоагуляцію та пригнічення антикоагулянтної системи, які на 3-тю добу лікування хворих на ОА зберігаються у системі гемокоагуляції.

Порівняно зміни у системі гемостазу у хворих на ОА між показниками НПТЕГ у динаміці на 3-тю і 1-шу добу лікування: КТА на 3-тю добу лікування становила $30,12 \pm 0,45$, що нижче показника на 1-шу добу на 3,24 % ($p < 0,05$); ІКД на 3-тю добу зменшився на 9,92 % порівняно з 1-ю добою; ЧЗК збільшився на 13,06 %; ІПЗ зменшився на 9,65 % — з $31,47 \pm 0,87$ до $28,43 \pm 0,25$ ($p < 0,05$); МА зменшилася на 9,69 % ($p < 0,05$). Зміни в коагуляційній ланці гемостазу на 3-тю добу лікування у хворих на ОА є достовірними та свідчать про спрямованість показників у бік нормокоагуляції, що вказує на зменшення порушень на 3-тю добу лікування, помірну динаміку до покращання на фоні збереження істотних відхилень у бік гіперкоагуляції порівняно з показниками здорових добровольців.

Фібринолітична активність ІРЛЗ на 3-тю добу лікування хворих на ОА пригнічена порівняно з показниками здорових добровольців і виявляє помірну активізацію порівняно з 1-ю добою. Виявлено зменшення ІРЛЗ порівняно з нормою на 39,33 % і підвищенням на 15,1 % порівняно з 1-ю добою ($9,98 \pm 0,59$ — 3-тя доба проти $8,67 \pm 0,66$ у 1-шу добу). Зміни порівняно з нормою є достовірними ($p < 0,001$).

Вищезазначені зміни дозволяють зробити висновок, що коагуляційна ланка системи гемостазу у хворих на ОА на 3-тю добу після оперативного втручання на тлі лікування зберігає виражену активацію, що достовірно відрізняє її від показників норми ($p < 0,001$), проте ми бачимо достовірну спрямованість змін до нормалізації, порівнюючи показники з 1-ю добою лікування. Фібринолітична система достовір-

но пригнічена на 3-тю добу лікування ($p < 0,001$) порівняно з нормою, але має невелику позитивну динаміку порівняно з 1-ю добою. Агрегація тромбоцитів достовірно збільшена порівняно з нормою ($p < 0,001$) і не має достовірних відмінностей порівняно з показниками 1-ї доби. Усі зміни показників системи гемостазу свідчать про тяжкість процесів, які відбуваються на тлі лікування хворих на ОА.

Незважаючи на оперативне втручання, проведення реологічної, дезагрегантної, антикоагулянтної терапії, зберігаються суттєві розлади в системі гемостазу у вигляді збільшення агрегації тромбоцитів і пригнічення процесів фібринолізу. Виявлено достовірний ($p < 0,05$) позитивний ефект лікування в коагуляційній ланці системи гемостазу на фоні збереження патологічно високих показників згортання НПТЕГ і відсутність достовірної позитивної динаміки показників агрегації тромбоцитів та фібринолізу. Порушення в системі гемостазу у бік прискорення утворення згустка, розлад мікроциркуляції в ураженій кінцівці, високий ризик тромбоемболічних ускладнень, на нашу думку, можуть призводити до обтяження перебігу захворювання у цілому, подовження періоду відновлення в післяопераційному періоді та збереження розладів у системі гемостазу.

На 5-ту добу лікування хворих на ОА посилюється позитивна динаміка стану системи гемостазу за даними НПТЕГ. Стан системи гемостазу у хворих на ОА на 5-ту добу лікування характеризується помірними змінами гемокоагуляційної системи в усіх її складових компонентах порівняно з показниками на 3-тю добу лікування.

Зберігаються порушення агрегації тромбоцитів, виявлено статистично достовірні зміни А0, R(t1) та ІКК порівняно з показниками здорових добровольців. Динаміку стану системи гемостазу у хворих на ОА наведено у табл. 2.

Показник ІКК у хворих на ОА на 5-ту добу лікування становив $127,84 \pm 1,96$, що достовірно ($p < 0,001$) вище показника норми на 51,64 %. На 5-ту добу А0 становив

Таблиця 2

**Динаміка стану системи гемостазу
у хворих на облітеруючий атеросклероз на 5-ту добу лікування, $M \pm \sigma$**

Показник	Норма	Хворі на ОА		
		До оперативного втручання (1-ша доба)	У процесі лікування (3-тя доба)	У процесі лікування (5-та доба)
А0	$222,25 \pm 15,33$	$435,49 \pm 26,88^*$	$419,65 \pm 23,12^*$	$402,51 \pm 19,51^*$
R(t1)	$2,36 \pm 0,14$	$1,36 \pm 0,34^*$	$1,48 \pm 0,11^*$	$2,02 \pm 0,17^*$
ІКК	$84,30 \pm 1,01$	$145,41 \pm 3,23^*$	$139,74 \pm 3,03^*$	$127,84 \pm 1,96^{*}\#$
КТА	$15,22 \pm 0,32$	$31,13 \pm 0,54^*$	$30,12 \pm 0,51^{\#}$	$26,49 \pm 1,36^{\#}$
ЧЗК(t3)	$8,42 \pm 0,18$	$4,44 \pm 0,39^*$	$5,02 \pm 0,29^*$	$6,04 \pm 0,43^{\#}$
ІКД	$21,15 \pm 0,60$	$41,73 \pm 1,29^*$	$37,59 \pm 0,93^{\#}$	$32,44 \pm 0,84^{\#}$
ІПЗ	$14,45 \pm 0,42$	$31,47 \pm 0,87^*$	$28,43 \pm 0,25^{\#}$	$21,54 \pm 0,48^{\#}$
МА	$525,45 \pm 30,50$	$914,49 \pm 61,13^*$	$825,81 \pm 51,87^*$	$759,47 \pm 39,34^*$
ІРЛЗ	$16,45 \pm 0,40$	$8,67 \pm 0,66^*$	$9,98 \pm 0,59^*$	$12,22 \pm 0,56^{\#}$

Примітка. Розбіжності достовірні: * — порівняно з групою здорових добровольців ($p < 0,001$); # — на 5-ту добу щодо 3-ї доби лікування ($p < 0,05$); @ — на 5-ту добу порівняно з початком лікування ($p < 0,05$).

(402,51±19,51) відн. од., що достовірно ($p<0,001$) сягало 81,1 % підвищення порівняно з нормою. Показник $R(t1)$ зменшився до (2,02±0,17) хв, що є укороченням на 14,4 % ($p<0,001$). Усі перелічені зміни в судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу достовірні: збільшення амплітуди, інтенсивності агрегації та скорочення її часу вказують на збереження активізації агрегації тромбоцитів у хворих на ОА на 5-ту добу лікування порівняно з показниками здорових добровольців.

При порівнянні змін між показниками НПТЕГ у динаміці на 5-ту та 3-тю добу лікування показник ІКК становив 127,84±1,96, що нижче показника на 3-тю добу на 8,51 %; А0 на 5-ту добу знизився на 4,1 % порівняно з 3-ю добою лікування; $R(t1)$ збільшився порівняно з 3-ю добою на 20,31 %. На 5-ту добу А0, порівняно з 3-ю добою лікування хворих на ОА, є недостовірним; ІКК, $R(t1)$ враховують і амплітудну, і хронометричну складову та мають достовірну позитивну динаміку ($p<0,05$) щодо показника на 3-тю добу. Усі перелічені зміни свідчать про зменшення інтенсивності агрегації тромбоцитів (у бік нормалізації) на 5-ту добу лікування хворих на ОА на фоні збереження істотних відмінностей ($p<0,001$) відносно норми.

Було відзначене статистично достовірне ($p<0,001$) зменшення амплітудних і подовження часових показників НПТЕГ порівняно з нормою: збільшення ІПЗ на 49,06 % до 21,54±0,48; зростання МА на 44,53 % до 759,47±39,34; підвищення КТА на 73,85 % — до 26,49±1,36; збільшення ІКД на 53,38 % — до 32,44±0,84; вкорочення ЧЗК($t3$) на 28,26 % — до 6,04 хв. Отримані дані свідчать про збереження на 5-ту добу лікування хворих на ОА гіперкоагуляції та пригнічення антикоагулянтної системи.

При порівнянні змін між показниками НПТЕГ на 5-ту та 3-тю добу лікування хворих на ОА виявлено таке: КТА на 5-ту добу лікування становив 26,49±1,36, що достовірно нижче показника на 3-тю добу на 12,05 % ($p<0,05$); ІКД на 5-ту добу знизився на 13,7 %; ЧЗК подовжився на 20,31 %; ІПЗ зменшився на 24,23 % — з 28,43±0,25 до 21,54±0,48 ($p<0,05$); МА недостовірно зменшилася на 8,03 %. Зміни у коагуляційній ланці на 5-ту та 3-тю добу лікування хворих на ОА є достовірними (окрім МА), зберігається тенденція до нормокоагуляції. Усі вищеперераховані зміни вказують на зменшення порушень у коагуляційній ланці системи гемостазу до 5-ї доби лікування, помірну динаміку до покращання на фоні збереження достовірних відхилень у бік гіперкоагуляції порівняно з показниками здорових добровольців.

Оцінюючи фібринолітичну активність у динаміці на 5-ту добу лікування, робимо висновок про збереження її пригнічення порівняно з показником здорових добровольців (на 25,71 %) і активізацію порівняно з 3-ю добою (на 22,44 %). Порівняння з нормою та з показником 3-ї доби є достовірним ($p<0,001$; $p<0,05$) для хворих на ОА.

При аналізі змін між показниками НПТЕГ у динаміці виявлено, що протягом усього періоду з 1-ї до 5-ї доби лікування відбуваються більш значні та достовірні зміни у системі гемостазу, які не спростовують тенденції з 1-ї до 3-ї доби і з 3-ї доби до 5-ї, а узагальнюють їх. На 5-ту добу лікування ІКК становив 127,84±1,96, що нижче показника на 1-шу добу на 12,08 %; А0 на 5-ту добу знизився на 7,57 % порівняно з 1-ю добою; $R(t1)$ збільшився порівняно з 1-ю добою на 36,03 %. Зміни у судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу у бік нормалізації є достовірними ($p<0,05$ для ІКК) щодо показника у 1-шу добу на фоні істотних відмінностей ($p<0,001$) показників агрегації тромбоцитів порівняно з нормою. На 5-ту добу лікування КТА становила 26,49±1,36, що нижче показника у 1-шу добу на 14,9 % ($p<0,05$). Показник ІКД на 5-ту добу зменшився на 22,26 %, ЧЗК був подовжений на 36,04 %, ІПЗ скоротився на 31,55 % ($p<0,05$). Достовірно зменшилася МА — на 16,95 %. Зміни у коагуляційній ланці системи гемостазу вказують на зменшення порушень до 5-ї доби

лікування цієї групи хворих, помірну динаміку до покращання на тлі збереження достовірних змін у бік гіперкоагуляції. На 5-ту добу лікування, порівняно з 1-ю добою, у хворих на ОА зберігаються пригнічення фібринолітичної активності порівняно з показником у здорових добровольців ($p < 0,001$) та тенденція до її нормалізації порівняно з 1-ю добою. Так, ІРЛЗ вищий на 5-й добі, ніж на 1-й, на 40,94 % ($p < 0,05$).

Таким чином, коагуляційна ланка системи гемостазу у хворих на ОА на 5-ту добу терапії зберігає виражену активацію, що відрізняє її стан від показників норми ($p < 0,001$), проте є достовірною тенденцією до нормалізації, порівняно з 3-ю добою, а особливо з 1-ю добою лікування. Фібринолітична система пригнічена на 5-ту добу лікування ($p < 0,001$), порівняно з нормою, але має позитивну динаміку порівняно з 3-ю та 1-ю добою ($p < 0,05$). Агрегація тромбоцитів теж посилена порівняно з нормою ($p < 0,001$) і має ($p < 0,05$) відмінності порівняно з показниками 3-ї та 1-ї доби. Патогенетична інтенсивна терапія (що також включає гемодилуцію, проведення реологічної, антикоагулянтної та антиагрегантної терапії) приводить до достовірного ($p < 0,05$) позитивного ефекту лікування у коагуляційній ланці системи гемостазу на фоні збереження патологічно високих показників згортання, достовірної позитивної динаміки в агрегації тромбоцитів та у фібринолітичній системі ($p < 0,05$).

На 7-му добу лікування хворих на ОА 1-ї групи було зареєстровано продовження тенденції до позитивної динаміки стану системи гемостазу. Стан системи гемостазу у хворих на ОА на 7-му добу лікування характеризується помірними змінами агрегації тромбоцитів і фібринолітичної системи порівняно з показниками норми. За даними НПТЕГ, виявлено статистично достовірне відхилення від норми показників А0, R(t1) та ІКК, які характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів. На 7-му добу лікування ІКК становив $114,74 \pm 1,78$, що достовірно ($p < 0,001$) перевищує показник норми на 36,1 %; А0 на 7-му добу, дорівнював ($365,46 \pm 19,65$) відн. од., що достовірно ($p < 0,001$) становило 64,43 % підвищення порівняно з нормою (табл. 3).

Показник R(t1) знизився до ($2,19 \pm 0,08$) хв, або на 7,2 % ($p < 0,001$) порівняно з нормою. Усі перелічені зміни у судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу: збільшення амплітуди, інтенсивності агрегації та скорочення її часу — вказують на посилення та пришвидшення агрегації тромбоцитів, у хворих на ОА на 7-му добу, порівняно з показниками здорових добровольців та є достовірними.

Оцінюючи динаміку змін між показниками НПТЕГ на 7-му та 5-ту добу лікування хворих на ОА виявили, що показник ІКК становив $114,74 \pm 1,78$ і був достовірно нижчим, ніж показник на 5-ту добу — на 10,24 % ($p < 0,05$); А0 на 7-му добу недостовірно знизився на 9,2 %; R(t1) подовжився на 8,41 % порівняно з 5-ю добою. Перелічені зміни вказують на позитивну динаміку у бік зменшення ступеня порушень у клітинній ланці гемостазу до 7-ї доби лікування без повернення до нормальних величин.

На 7-му добу лікування не було визначено статистично достовірних відмінностей між показниками НПТЕГ порівняно з показниками норми у коагуляційній ланці системи гемостазу (за винятком МА). Отримані такі дані: КТА на 9,58 % більше норми — $16,68 \pm 0,41$; ІКД збільшився на 3,26 % — $21,84 \pm 0,58$; ІПЗ на 7-му добу більше норми на 2,0 % — $14,74 \pm 0,67$; МА більше норми на 15,2 % — $605,36 \pm 29,47$ ($p < 0,001$); ЧЗК(t3) скоротився на 4,51 % — до ($8,04 \pm 0,31$) хв. Вищезазначені дані свідчать про нормалізацію показників коагуляційної ланки й активності антикоагулянтної системи на 7-му добу лікування хворих на ОА.

При порівнянні змін між показниками у динаміці на 7-му та 5-ту добу лікування хворих на ОА виявлено таке: КТА на 7-му добу лікування становила $16,68 \pm 0,41$, що досто-

**Динаміка стану системи гемостазу у хворих на облітеруючий атеросклероз
на 7-му добу лікування, М±σ**

Показник	Норма	Хворі на ОА		
		До оперативного втручання (1-ша доба)	У процесі лікування (5-та доба)	У процесі лікування (7-ма доба)
А0	222,25±15,33	435,49±26,88*	402,51±19,51*	365,46±19,65* [@]
R(t1)	2,36±0,14	1,36±0,34*	2,02±0,17*	2,19±0,08*
ІКК	84,30±1,01	145,41±3,23*	127,84±1,96* ^{#@}	114,74±1,78* ^{#@}
КТА	15,22±0,32	31,13±0,54*	26,49±1,36* ^{#@}	16,68±0,41* ^{#@}
ЧЗК(t3)	8,42±0,18	4,44±0,39*	6,04±0,43* ^{#@}	8,04±0,31* ^{#@}
ІКД	21,15±0,60	41,73±1,29*	32,44±0,84* ^{#@}	21,84±0,58* ^{#@}
ІПЗ	14,45±0,42	31,47±0,87*	21,54±0,48* ^{#@}	14,74±0,67* ^{#@}
МА	525,45±30,50	914,49±61,13*	759,47±39,34*	605,36±29,47* ^{#@}
ІРЛЗ	16,45±0,40	8,67±0,66*	12,22±0,56* ^{#@}	13,13±0,63* [@]

Примітка. Розбіжності достовірні: * — порівняно з групою здорових добровольців (p<0,001); # — на 7-му добу порівняно з 5-ю добою (p<0,05); @ — на 7-му добу щодо початку лікування (p<0,05).

вірно (p<0,05) нижче показника на 5-ту добу — на 37,03 % (p<0,05); ІКД знизився на 32,67 % порівняно з 5-ю добою лікування (p<0,05); ЧЗК збільшився на 33,11 % (p<0,05); ІПЗ зменшився на 31,56 % — з 21,54±0,48 до 14,74±0,51 (p<0,05); МА зменшилася на 20,29 % (p<0,05). Зміни в коагуляційній ланці системи гемостазу на 7-му та 5-ту добу лікування хворих на ОА, виявлені за методикою НПТЕГ, є достовірними. Можна також констатувати позитивні зміни протягом періоду з 5-ї по 7-му добу лікування хворих на ОА, що ведуть до достовірної нормалізації показників у коагуляційній ланці системи гемостазу.

Вивчаючи фібринолітичну активність у динаміці на 7-му добу лікування хворих на ОА, відмітили, що показники ІРЛЗ пригнічені, порівняно з показниками здорових добровольців, на 20,18 % (p<0,001). Порівняно з 5-ю добою індекс підвищився на 7,44 % (13,13±0,63 — 7-ма доба проти 12,22±0,56 — на 5-ту добу). Фібринолітична активність пригнічена порівняно з нормальними показниками та має статистично недостовірну тенденцію до зростання.

Отже, коагуляційна ланка системи гемостазу у хворих на ОА на 7-му добу терапії достовірно не відрізняється від показників здорових добровольців. Також можна відмітити достовірну тенденцію до нормалізації, порівняно з 5-ю добою лікування, що продовжує загальну динаміку для цієї групи хворих. Показники фібринолітичної системи достовірно пригнічені на 7-му добу лікування (p<0,001), порівняно з нормою, але мають статистично недостовірну позитивну динаміку порівняно з 5-ю добою. Агрегація тромбоцитів достовірно посилена порівняно з нормою (p<0,001) та показниками 5-ї доби (p<0,05).

При вивченні змін у системі гемостазу між показниками НПТЕГ виявлено, що динаміка показників з 5-ї по 7-му добу аналогічна динаміці за період з 1-ї до 7-ї доби лікування — відбуваються значні та достовірні зміни у системі гемостазу в бік нормалізації: ІКК на 7-му добу лікування — 114,74±1,78, що нижче показника

на 1-шу добу на 21,09 % ($p < 0,001$); А0 на 7-му добу знизився на 16,08 % порівняно з 1-ю добою ($p < 0,001$); R(t1) подовжений порівняно з 1-ю добою на 61,02 % ($p < 0,001$). Тенденція до нормалізації у судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу є достовірною ($p < 0,001$) щодо показника 1-ї доби на фоні збереження істотних відмінностей ($p < 0,001$) відносно показників норми. На 7-му добу лікування КТА становила $16,68 \pm 0,41$, що нижче показника у 1-шу добу на 46,41 ($p < 0,001$). Показник ІКД знизився на 47,66 % порівняно з 1-ю добою лікування ($p < 0,001$); ЧЗК був подовжений на 81,08 % ($p < 0,001$); ІПЗ скоротився на 53,16 % — з $31,47 \pm 0,87$ до $14,74 \pm 0,67$ ($p < 0,001$). Достовірно зменшилася МА — на 33,8 % ($p < 0,001$). Зміни у коагуляційній ланці системи гемостазу за методикою НПТЕГ між 7-ю та 1-ю добою лікування хворих на ОА є достовірними, що вказує на зникнення порушень до 7-ї доби лікування у коагуляційній ланці системи гемостазу, а також на позитивну динаміку, яка сприяла нормокоагуляції. На 7-му добу лікування зберігаються пригнічення фібринолітичної активності порівняно з показником здорових добровольців ($p < 0,001$) та тенденція до її нормалізації, порівняно з 1-ю добою, на 51,44 % ($p < 0,001$).

Динаміка показників системи гемостазу за методикою НПТЕГ відображена на рис. 1.

Аналізуючи всі вищезазначені дані, робимо висновок, що коагуляційна ланка системи гемостазу у хворих на ОА на 7-му добу терапії статистично не відрізняється від показників норми, що є результатом розвитку тенденції до нормалізації, яка з різною інтенсивністю відмічалася від початку лікування. Фібринолітична система пригнічена на 7-му добу лікування ($p < 0,001$) порівняно з нормою, проте має позитивну динаміку порівняно з 1-ю добою ($p < 0,001$). Агрегація тромбоцитів достовірно посилена порівняно з нормою ($p < 0,001$) і має відмінності з показниками 5-ї та 1-ї доби ($p < 0,001$). Інтенсивна терапія на фоні системного патологічного процесу привела до нормалізації показників коагуляційної ланки системи гемостазу у хворих на ОА. Судинно-тромбоцитарна і фібринолітична системи не досягли за 7 днів нормальних величин, проте продемонстрували міцну тенденцію до зниження проявів їхніх порушень ($p < 0,001$).

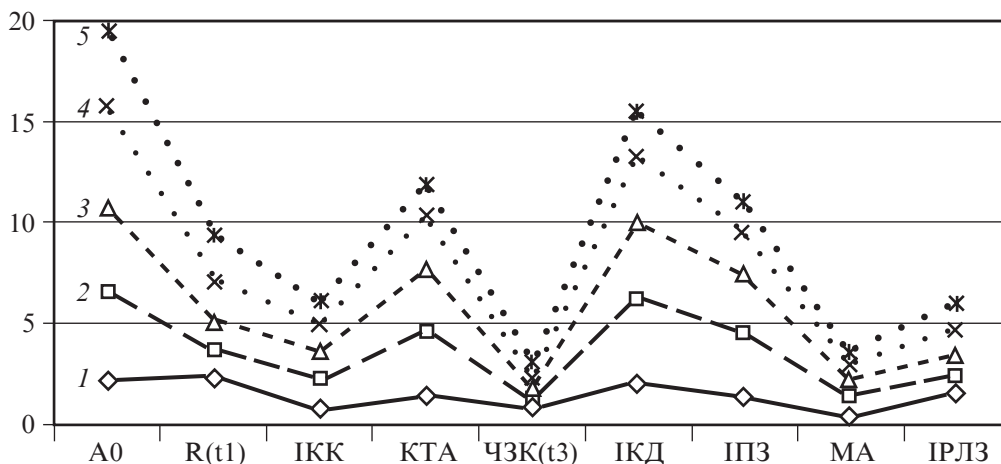


Рис. 1. Динаміка показників системи гемостазу, отриманих за допомогою методу НПТЕГ у хворих на облітеруючий атеросклероз протягом лікування: 1 — норма; 2 — 1-ша доба; 3 — 3-тя доба; 4 — 5-та доба; 5 — 7-ма доба

Висновки

1. До оперативного втручання та початку лікування у хворих на ОА на фоні активації судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу відзначається суттєва структурна і хронометрична гіперкоагуляція з підвищеною генерацією тромбіну та пригнічення фібринолітичної активності крові.

2. На фоні лікування у складі епідурального введення бупівакаїну, еноксапарину 0,4 мл (40 000 анти-Ха МО) двічі на добу з 1-ї післяопераційної доби та пентоксифіліну в/в краплинно 200 мг двічі на добу спостерігалися достовірні зміни у бік нормалізації усіх складових системи гемостазу за методикою НПТЕГ ($p < 0,001$).

3. Коагуляційна ланка системи гемостазу у хворих на ОА на 7-му добу терапії статистично не відрізняється від показників норми, що є результатом розвитку тенденції до нормалізації, яка відмічалася від початку лікування ($p < 0,001$).

4. Фібринолітична система пригнічена на 7-му добу лікування ($p < 0,001$) порівняно з нормою, проте має позитивну динаміку порівняно з 1-ю добою ($p < 0,001$).

5. Агрегація тромбоцитів посилена порівняно з нормою ($p < 0,001$) і має достовірні ($p < 0,001$) відмінності з показниками до початку лікування.

6. Інтенсивна терапія на фоні системного патологічного процесу привела до нормалізації показників коагуляційної ланки системи гемостазу у хворих на ОА. Показники судинно-тромбоцитарної та фібринолітичної систем не досягли за 7 діб нормальних величин, проте продемонстрували значну тенденцію до зниження ступеня проявів їхніх порушень ($p < 0,001$).

7. Враховуючи зміни у усіх ланках системи гемостазу, які нам демонструють показники НПТЕГ, можемо рекомендувати використання даної схеми лікування у хворих на облітеруючий атеросклероз нижніх кінцівок з метою покращання загальних результатів лікування.

Ключові слова: облітеруючий атеросклероз, тромбоутворення, гемостаз.

ЛІТЕРАТУРА

1. Diagnosis and management of lower limb peripheral arterial disease: summary of NICE guidance / J. Layden et al. *BMJ*. 2012. Vol. 345. P. 47–49. doi: 10.1136/bmj.e4947.

2. Reliability of the MacArthur scale of subjective social status-Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) / L. Giatti et al. *BMC Public Health*. 2012. Vol. 12. P. 1096.

3. Education and home based training for intermittent claudication: functional effects and quality of life / A. Prevost et al. *Eur J Prev Cardiol*. 2015. Vol. 22. P. 373–379.

4. 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline) a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / T. W. Rooke et al. *J Am Coll Cardiol*. 2011. Vol. 58. P. 2020–2045.

5. Can we use the low-frequency piezoelectric tromboelastography for diagnosis coagulation disorders? / O. Tarabrin et al. *European Journal of Anaesthesiology*. 2013. Vol. 30, suppl. 51. P. 92.

REFERENCES

1. Layden J. Diagnosis and management of lower limb peripheral arterial disease: summary of NICE guidance. *BMJ*, 2012, vol. 345, p. 47-49.

2. Giatti L., Camelo L.D.V., Rodrigues J.F.D.C., Barreto S.M. Reliability of the MacArthur scale of subjective social status-Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *BMC Public Health*, 2012, vol. 12, p. 1096.

3. Prevost A., Lafitte M., Pucheu Y., Couffignal T. Education and home based training for intermittent claudication: functional effects and quality of life. *Eur J Prev Cardiol.*, 2015, vol. 22, pp. 373-379.

4. Rooke T.W., Hirsch A.T., Misra S., Sidawy A.N., Beckman J.A., Findeiss L.K., Golzarian J., Gornik H.L., Halperin J.L., Jaff M.R., Moneta G.L., Olin J.W., Stanley J.C., White C.J., White J.V., Zierler R.E. 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline) a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.*, 2011, vol. 58, pp. 2020-2045.

5. Tarabrin O., Shcherbakov S., Gavrychenko D., Saleh O., Lyoshenko I., Kushnir O. Can we use the low-frequency piezoelectric tromboelastography for diagnosis coagulation disorders? *European Journal of Anaesthesiology*, 2013, vol. 30, suppl. 51, p. 92.

Надійшла до редакції 19.09.2018

Рецензент д-р мед. наук, проф. Ю. Ю. Кобеляцький, дата рецензії 21.09.2018

УДК 618.14-006.6-06:616.14-005.1/6

DOI 10.31379/2411.2616.12.2.8

К. В. Босенко, Ю. О. Потапчук

ОЦІНКА ВИХІДНОГО СТАНУ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА РАК ЕНДОМЕТРІЯ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.14-006.6-06:616.14-005.1/6

DOI 10.31379/2411.2616.12.2.8

К. В. Босенко, Ю. А. Потапчук

ОЦЕНКА ИСХОДНОГО СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ

Для определения тромбоопасности онкогинекологических больных было осуществлено комплексное динамическое исследование состояния системы гемостаза у 87 гинекологических больных и для сравнения у 30 практически здоровых женщин, которые проходили профилактическое обследование. Все больные были госпитализированы в отделение хирургии Центра реконструктивной и восстановительной медицины УК «ОНМедУ» за период 2016–2018 гг. для проведения планового хирургического вмешательства.

Исследование системы гемостаза имеет первостепенное значение для диагностики различных видов кровоточивости, тромбофилических состояний, в том числе при критических состояниях. Динамический контроль гемостаза необходим и при проведении антитромботической терапии в процессе консервативного и хирургического лечения различной патологии. Для получения комплексной информации о функциональном состоянии компонентов системы гемостаза приходится использовать большое количество разнообразных методик. При этом нет единого мнения о минимуме тестов, позволяющих решить данную проблему. Проведение комплексного исследования системы гемостаза в условиях повседневной клинической практики вызывает серьезные затруднения.

Ключевые слова: рак эндометрия, тромбообразование, гемостаз.

© К. В. Босенко, Ю. О. Потапчук, 2018