

УДК 616-089.8-005.3-08:616.151.5 -084:615.273
DOI: 10.15587/2313-8416.2015.47419

ГЕМОДИНАМІКА, ГЕМОСТАЗ ТА ЗАПАЛЕННЯ НА ТЛІ ТРОМБОПРОФІЛАКТИКИ НАДРОПАРИНОМ КАЛЬЦІЮ ПРИ ПЛАНОВИХ АБДОМІНАЛЬНИХ ОПЕРАЦІЯХ

© О. М. Клигуненко, О. С. Козіна

Тромбози вражають вени приблизно у 3 рази частіше, ніж артерії. У США одна третина від 150 000–200 000 венозних тромбоемболій (ВТЕ) щорічно пов'язана з летальним вироком після операції [1]. Ми проаналізували, що передопераційний старт тромбoproфілактики надропарином кальцію ефективно усуває гіперкоагуляцію у післяопераційному періоді та мінімізує ризики кровотечі у більшому ступені, ніж нефракціоновані гепарини (НФГ)

Ключові слова: тромбoproфілактика, планова абдомінальна хірургія, тромбоз, кровотеча, гемодинаміка, гемостаз, маркери запалення

Thrombosis affects veins nearly in 3 times more often than arteries. In USA the one third of 150 000–200 000 VTE every year is connected with lethal conclusion after surgery [1].

Aim of research was to study an impact of presurgical start of thromboprophyllaxis with nadrapirin calcium on hemodynamics, hemostasis and inflammation at the elective abdominal surgeries.

Materials and methods. After informed consent 60 patients were prospectively separated into groups depending of preparation and regimen of thromboprophyllaxis. The 1 group (n=30) used UFH (5000 OD) for 2 hours before surgery on 5000 OD 2 times during 7 days after it. The 2 group (n=30) used nadroparin calcium («Fraxiparin») 9500 aXa IU (0,3 ml) for 2 hours before surgery on 2500 IU 1 time a day during 7 days after surgery. Patients were united on sex, age, contaminant pathology, class ASA (1–2) and type of surgical procedure (laparoscopic, cholecystectomy, hernioplasty). There were studied the number of trombocitises, prothrombin time, international normalized ratio (INR), activated partial thromboplastic time (APTT), fibrinogen, X-a factor activity, antithrombin III, prothein C, soluble fibrin monomeric complexes (SFMC) D-dimer before surgery and in 1 and 5 days after it.

Results and discussion: Administration of nadroparin calcium for 2 hours before surgery prolongs the time of clot formation from the first to fifth day at the expense of inhibition of the external way of coagulation. The risk of thrombotic complications decreases at administration of nadraparin calcium for 2 hours because of normalization of the level of protein C. At the same time the lysis of fibrin clots was accelerated on the background of nadraparin calcium.

At comparative characteristics we detected that an analysis of hemodynamic state at the standard thromboprophyllaxis with UFH with output relatively normodynamic type of blood circulation that was formed by power-consuming, isometric, rhythm-depending mechanism was changed to relatively hyperdynamic type that was formed by homeometric, rhythm-depending and energo-exhausting mechanism at the 1 day of postsurgical period. At the 5 day of postsurgical period it was already of hypodynamic type that was formed by energo-consuming isometric mechanism. At the same time an output hypercoagulation and activation of fibrinolysis at the 1 day of postsurgical period on the background of UFH that was administrated in prophylactic doses was changed to an incomplete inhibition of an external way of blood coagulation, complete inhibition of an internal way of blood coagulation and partial inhibition of the general way of blood coagulation. Together with a stably low level of protein C it increased the risk of the development of thromboembolic complications in spite of hyperfibrinolysis. At the same time the output instability of inflammatory and antiinflammatory cytokines ratio at the first day of postsurgical period on the background of the standard thromboprophyllaxis with UFH detected the prevalence of inflammatory processes over the antiinflammatory ones, this fact was confirmed by spasmodic growth of IL6. The tendency to decrease of activity of inflammatory processes on the background of the growth of antiinflammatory ones was formed at the 5 day of postsurgical period.

An analysis of hemodynamic state at thromboprophyllaxis with nadraparin calcium demonstrated that an output relatively normodynamic type of blood circulation that was formed by the energo-consuming isometric rhythm-depending mechanism at the first day after surgery was changed to normodynamic one with energo-exhausting homeometric mechanism and remained in this state until the 5 day of postsurgical period but with the mixed hetero-homeometric mechanism of compensation. Presurgical hypercoagulation on the background of activation of fibrinolysis system at the 1 day after operation was chaged to an inhibition of vascular platelet link of homeostasis, normalization of external and internal ways of of coagulation, tendency to normalization of the system of endogenic anticoagulants. An increase of fibrinogen level indicates not only an insufficient blocking of the general way of coagulation but also the growth of inflammatory processes under influence of surgical trauma. At the 5 day after operation on the background of administration of prophylactic doses of nadroparin calcium the pathologic activation of the vascular platelet link of homeostasis, external and internal ways of blood coagulation, system of endogenic anticoagulants remained absent.

At the same time in spite of significant activation of fibrinolysis the content of products of fibrin and fibrinogen degradation in the blood of patients remained high that formed conditions for development of thrombotic complications and an increased fibrinogen level can be explained by its direct correlative connections with an inflammatory IL10.

Conclusions: *So nadroparin calcium before the surgical procedure ensure the reliable prolongation of the time of forming clot and acceleration of the lysis of fibrin clots, illiminates the risk of development of hemorrhagic complications and thrombotic complications until the 5 day that demonstrates an advantage of the use of an optimal regimen of thromboprophylaxis*

Keywords: *thromboprophylaxis, elective abdominal surgery, thrombosis, bleeding, hemodynamics, hemostasis, inflammation markers*

1. Вступ

Однією з досі невіршених проблем сучасної хірургії є тромбоз глибоких вен (ТГВ), який збільшує ризик розвитку тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), ліквідуючи усі успіхи хірургічного лікування [1]. Публікація результатів рандомізованного проспективного дослідження NCEPOD (2007) у Великобританії дала уяву про масштаби проблеми. Так, ТЕЛА була причиною 7 % усіх летальних виходів у хірургічних хворих. Відомо, що третина від 150 000–200 000 венонних тромбоемболій (ВТЕ) щорічно – пов'язана з летальним виходом після операцій у США [2–4]. У дослідженні G. Simonneau (Кламаре, Франція) з співавторами (2006) частота ВТЕ при використанні надропарину кальцію або еноксапарину натрію для тромбoproфілактики дорівнювала 15,9 % і 12,6 %, відповідно, а кількість проксимального ТГВ досягла 3,2 % та 2,9 % [5]. Разом з тим, симптоматичний ТГВ був нижчим у надропарину кальцію (0,2 % проти 1,4 %), профіль кровотечі становив 7,3 % проти 11,5 %, відповідно [6]. Нажаль, у дослідженні INPACT використання надропарину кальцію не виявило підвищення виживання хворих на рак передміхурової залози або легенів. При застосуванні тромбoproфілактики існує багато незрозумілих питань. Так, чому використовуючи той чи інший препарат з метою профілактики тромботичних ускладнень, ми маємо вирішувати кілька проблем, зокрема безпечність чи ефективність? Перш за все тому, що ризик розвитку кровотечі може перевищувати ризик тромбозу [7]. Де, ця тонка межа гемостазіологічного балансу в організмі хворого, якому для профілактики тромбоемболічних ускладнень при планових оперативних втручаннях, використовуються антикоагулянтні засоби? Французька Асоціація Анестезії та інтенсивної терапії [2013] розробила рекомендації гемостатичного дослідження, метою якого було виявлення вроджених та набутих порушень гемостазу для попередження пери- та інтраопераційних геморагічних ускладнень, шляхом адекватного хірургічного та терапевтичного введення [4, 8]. На сьогодні розроблені алгоритми розрахунку індивідуального ризику як тромботичних (шкала Капріні, шкала Роджерса, CHADS2), так і геморагічних (Decousus H, et. al 2011) ускладнень, які в першу чергу залежать від типу операції, первинних чи вторинних факторів ризику. Окремо виділяють ризики розвитку кровотечі (Сільвія Хаас 2002, Bandier, D. A. 1989, Greets, W. U. 2001). Після хірургічних втручань ризик ВТЕ залишається

високим ще кілька тижнів, а фармакологічне лікування ВТЕ, у свою чергу, пов'язано з ризиком розвитку побічних ефектів та ускладнень («великі» або клінічно значущі та «малі» кровотечі). Таким чином стан гемодинаміки, гемостазу та рівня маркерів запалення, що формується під впливом різних варіантів тромбoproфілактики (з до- та післяопераційним стартом), під час та після виконання операцій у плановій абдомінальній хірургії є багатогранною і складною проблемою. Її вирішення повинно бути комплексним і спрямованим, перш за все, на попередження виникнення як тромбоемболічних, так і геморагічних ускладнень. Разом з тим, у доступній нам літературі ми не знайшли робіт, присвячених порівняльному вивченню впливу різних варіантів тромбoproфілактики на стан гемодинаміки, гемостазу, маркерів запалення при операціях лапароскопічної холецистектомії та герніопластики [8–11]. Порівняльне вивчення впливу тромбoproфілактики на стан системи гемостазу, маркери запалення, центральну і периферичну гемодинаміку, допоможе обґрунтувати вибір варіанту тромбoproфілактики при операціях у плановій абдомінальній хірургії.

2. Мета дослідження

Вивчення впливу доопераційного старту тромбoproфілактики надропарином кальцію на гемодинаміку, гемостаз, та маркери запалення при планових абдомінальних операціях.

3. Матеріали та методи

Робота виконувалась на базі хірургічних відділень КЗ «Дніпропетровська шоста МКЛ ДОР» і центру загальної і пластичної хірургії «Гарвіс»ТМ ТОВ «Ендотехномед», м. Дніпропетровська. У дослідження включено 60 пацієнтів, які мали планові абдомінальні оперативні втручання в обсязі лапароскопічної холецистектомії або алопластики великих вентральних гриж під ТВА з міорелаксацією та ШВЛ. Індукцію у наркоз проводили тіопенталом натрію (4–5 мг\кг), підтримка анестезії – постійна інфузія пропофолу (4–5 мг\кг\час). Анальгезію забезпечували введенням фентанілу (5 мкг\кг за першу годину і 3 мкг\кг\год в подальшому). Для міорелаксації використовували атракурія бесілат (200 мкг\кг\год). Середня тривалість операцій – 45±15хвилин.

Критерії включення пацієнтів до дослідження: вік від 40 до 65 років, індекс маси тіла від 20 до 35, відсутність супутніх захворювань або супутні захо-

рювання у стадії стійкої ремісії, помірний тромбоемболічний ризик за Саргіні, інформована згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення пацієнтів з дослідження: вік до 40 або понад 65 років, індекс ваги тіла до 20 або понад 35, супутні захворюваннями у стадії декомпенсації, низький або високий тромбоемболічний ризик за Саргіні, наявність коагулопатії, відмова пацієнта від участі у дослідженні.

У залежності від препарату, який використовувався для тромбопрофілактики, пацієнти (n=60) були розподілені на 2 групи:

1 група (n=30) контрольна з профілактикою тромбоемболічних ускладнень НФГ (5000 МО) за 2 години до операції 2 рази на добу протягом 7 днів після неї. Середній вік обстежуваних складав 57,4±1,7 років, індекс маси тіла (ІМТ) – 28,0±0,7. Лапароскопічна холецистектомія була виконана у 56,7 % або у 17 пацієнтів, герніопластика – у 43,3 % або у 13 пацієнтів. Середня тривалість оперативного втручання дорівнювала 64,7±6,7 хвилиною. Середня тривалість перебування хворих у стаціонарі складала 7,8±0,4 ліжко-дня. 2 група (n=30) з профілактикою тромбоемболічних ускладнень надрупарином кальцію(9500 анти-Ха МО, 0,3 мл) за 2 години до операції 1 раз на добу, 7 днів. Середній вік обстежуваних складав 51,4±1,6 років (табл. 1), ІМТ – 26,8±0,9. Лапароскопічна холецистектомія була виконана в 63,3 % або у 19 пацієнтів, герніопластика – в 36,7 % або у 11 пацієнтів. Середня тривалість оперативного втручання дорівнювала 55,7±6,6 хвилин. Середня тривалість перебування хворих в стаціонарі складала 6,43±0,28 ліжко-дня.

Точки контролю: до операції (1 етап), на 1 (2 етап) та 5 (3 етап) добу після неї. Досліджували параметри гемодинаміки, гемостазу та запалення. Статистична обробка результатів проводилась за допомогою програмного забезпечення пакета MS Excel. Для усіх параметрів обраховувалися середні значення та довірчий інтервали (p<0,05).

4. Результати дослідження

Аналіз показав, що пацієнти обох груп в очікуванні оперативного втручання мали відносно нормодинамічний тип кровообігу, який формувався енергоємним, ізометричним, ритмозалежним механізмом. При цьому вазоконстрикція збільшувала скоротливу функцію серця та підвищувала навантаження на міокард. До операції показники судинно-тромбоцитарного гемостазу (кількість тромбоцитів), протромбіназного комплексу (АЧТВ, анти Х-а факторна активність), фази утворення тромбіну(ПВ, МНО) та фази утворення фібрину(фібриноген), ендогенні антикоагулянти (АТШ, протеїн С) та посткоагуляційної фази (Д-дімер,) знаходилися у межах норми без достовірної різниці між групами. Разом з тим, рівень протеїну С був нижчим за норму на 14 % (p<0,005), що вказувало на підвищення ризику тромбоутворення, оскільки де-

фіцит протеїну С сприяє збільшенню синтезу молекул адгезії та ІІ-1α, реалізуючи процеси коагуляції [1а] Рівень РФМК (розчинні фібрин-мономерні комплекси) перевищував норму на 18,9 %, що свідчило про активацію процесів фібринолізу та збільшення продуктів деградації фібрину і фібрин-мономерів, які об'єднувалися у РФМК. Таким чином, до операції гемостаз змінював свій вектор у бік гіперкоагуляції.

На 1 добу після операції на тлі тромбопрофілактики НФГ помірно гіпердинамічний тип кровообігу формувалася гомеометричним, ритмозалежним та енергетично виснажливим механізмом.

Таблиця 1
Динаміка показників гемостазу при тромбопрофілактиці НФГ

Показники	Од. вим.	Норма	1 етап	2 етап	3 етап
Тромбоцити	г/л	259,4±15,7	247,7±13,4	287,4±16,8	294,7±10,2
Протромбіновий час	сек	12,76±0,24	13,28±0,29	14,22±0,41	12,21±0,25
МНС	у.е.	1,01±0,02	1,06±0,02	1,04±0,02	1,01±0,01
АЧТЧ	сек	29,7±0,6	28,8±1,2	31,1±0,89	29,4±0,67
Фібриноген	г/л	2,75±0,10	2,92±0,21	3,26±0,15	3,29±0,15
Х-афакторна активність	МО мл	0,30±0,02	0,29±0,02	0,34±0,01	0,25±0,02
Антитромбін ІІІ	%	92,2±3,9	90,3±1,9	101,1±2,5	103,8±2,4
Протеїн С	у.о	0,92±0,03	0,80±0,03	0,80±0,02	0,83±0,02
Д-дімер	мкг/мл	До 0,5	0,86±0,08	1,52±0,25	2,21±0,33
РФМК	у.о.	3,48±0,06	4,27±0,14	4,36±0,15	4,35±0,11

Активация судинно-тромбоцитарного гемостазу підтверджувалася підвищенням кількості тромбоцитів на 16 % (p<0,05) проти доопераційного етапу або на 10,8 % (p<0,05) проти норми. ПЧ подовжувався на 7,1 % (p=0,02) проти доопераційного рівня та на 11,4 % (p<0,05) перевищував норму з відповідними змінами МНС (табл. 1). АЧТЧ подовжувався на 7,9 % (p=0,076) проти доопераційного рівня та на 4,7 % (p>0,05) перевищував норму. Це супроводжувалося збільшенням фібриногену на 11,29 % (p=0,067) проти доопераційного рівня або на 18,5 % (p<0,05) понад норму. Анти Х-а факторна активність збільшувалася на 17,2 % (p<0,05) проти доопераційного рівня та перевищувала норму на 13,3 % (p<0,05). Рівень АТШ достовірно зростав на 12 % (p<0,05) проти доопераційного або на 9,6 % (p<0,05) понад норму. Рівень протеїну С був нижчим, за норму та доопераційний рівень на 13 % (p<0,05). Разом з тим, нами було встановлено збільшення РФМК на 2,1 % (p<0,05) проти доопераційного рівня, що на 25,3 % (p<0,05) перевищувало норму. Посткоагуляційна фаза характеризувалася зростанням Д-дімеру на 76,7 % (p<0,05) проти доопераційного етапу або на 67 % (p<0,05) понад норму. Аналіз маркерів запалення на 1 добу після операції на тлі стандартної тромбопрофілактики НФГ

виявив зміни в рівнях як про-, так і протизапальних цитокинів. Так, рівень прозапального IL-1α (табл. 2) знижувався на 5 % ($p > 0,05$) від попереднього етапу та перевищував норму на 9,7 % ($p = 0,056$). Водночас рівень TNF-α (табл. 2) зменшувався на 35,8 % ($p = 0,003$) проти доопераційного рівня та був меншим за норму на 36,2 % ($p < 0,05$). При цьому рівень прозапального IL-6 (табл. 2) скачкоподібно збільшувався та перевищував доопераційний на 1456,4 % ($p < 0,05$), норму – на 2679,3 % ($p < 0,05$). Це супроводжувалося значно меншим ростом протизапальних цитокинів. Так, рівень IL-10 достовірно не відрізнявся від доопераційного, проте перевищував норму на 27,5 % ($p < 0,05$). На 5 добу після операції на тлі тромбопрофілактики НФГ гіподинамічний тип кровообігу формувалася енергоємним, ізометричним механізмом.

Кількість тромбоцитів у хворих цієї групи (табл. 1) продовжувала зростати та на 13,6 % ($p < 0,05$) перевищувала норму. Рівень ПЧ достовірно знижувався до нормальних значень. Паралельно зменшувалося до норми МНС. Рівень АЧТВ вкорочувався на 5,5 % ($p > 0,05$) проти попереднього етапу та відповідав регіональній нормі. Анти X-а факторна активність знижувалася на 26,5 % ($p < 0,05$) проти попереднього етапу та була на 16,7 % ($p < 0,05$) нижчою від норми. Разом з тим, рівень фібриногену достовірно перевищував норму на 19,6 % ($p < 0,05$), що свідчило про прискорення фібриноутворення та збільшення ризику ТЕУ за рахунок гіперкоагуляції. Це супроводжувалося дефіцитом протеїну С, який був нижчим за норму на 9,8 % ($p < 0,05$). Рівень АТШ залишався підвищеним та перевищував норму на 12,6 % ($p < 0,05$). Рівень РФМК на 25 % ($p < 0,05$) перевищував норму, але не відрізнявся від попереднього етапу. Утворення Д-дімеру на 45,4 % ($p < 0,05$) перевищило попередні показники, на 142,9 % ($p = 0,009$) – норму, що відображало значну активацію фібринолізу. Разом з тим, аналіз виявив зниження рівня прозапального IL-1α (табл. 2) на 7,4 % ($p = 0,043$) від попередніх значень або до норми. Рівень прозапального TNF-α (табл.) підвищувався на 49 % ($p = 0,023$) проти попереднього етапу та усього на 4,8 % не досягав норми. Рівень IL6 (табл. 2) різко зменшувався та усього на 181,4 % ($p < 0,05$) перевищував норму. Рівень протизапального IL-10 (табл. 2) збільшувався на 26,1 % проти попередніх значень ($p < 0,05$) та на 60,7 % ($p < 0,05$) перевищував норму.

Таблиця 2

Динаміка маркерів запалення при тромбопрофілактиці НФГ

Параметри	Норма	Етапи		
		1етап	2етап	3етап
IL-1α пг/мл	18,24±0,89	21,08±1,24	20,02±2,28	18,53±1,21
IL-6 пг/мл	1,40±0,08	2,50±0,11	38,91±2,36	3,94±0,24
TNFα пг/мл	7,85±1,01	7,80±0,92 ²	5,01±0,65	7,47±0,97
IL-10 пг/мл	4,66±0,20	5,84±0,60	5,94±0,56	7,49±1,14

На тлі тромбопрофілактики надрупарином кальцію у хворих 2 групи на 1 добу після операції

встановлено формування нормодинамічного типу кровообігу з підвищеним навантаженням на серцевий м'яз за рахунок збільшення судинного тону, що відповідало енерговитратному, гомеометричному механізму компенсації. Аналіз встановив недостовірне зменшення кількості тромбоцитів на 7 % ($p > 0,05$) проти доопераційного етапу, що було на 8,7 % ($p < 0,05$) нижче за норму і вказувало на відсутність активації судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу. ПЧ недостовірно вкорочувався на 2,4 % ($p > 0,05$) проти доопераційних значень та дорівнював нормі, що свідчило про нормалізацію активності зовнішнього шляху коагуляції. Підвищення МНС на 7,1 % ($p > 0,05$) та 12 % ($p < 0,05$) від доопераційних та нормальних значень могло вказувати на вкорочення фази утворення тромбіну. Це супроводжувалося зменшенням рівня фібриногену на 5 % ($p > 0,05$) від доопераційного, що на 6,5 % ($p < 0,05$) перевищувало норму. Активація загального шляху коагуляції формувалася за рахунок підвищення анти X-а факторної активності на 15 % ($p < 0,05$) від доопераційного рівня або на 30 % проти регіональної норми, що свідчило про прискорення тромбоутворення. І хоча рівень його підвищувався на 7 % ($p > 0,05$) проти доопераційного, проте був нижчим за норму на 9 %. Рівень АТШ на 7 % ($p < 0,05$) перевищував доопераційні та регіональні значення. При цьому рівень РФМК зменшувався на 26,3 % ($p < 0,05$) від доопераційного та відповідав регіональній нормі, а рівень специфічного маркеру фібринолізу Д-дімеру підвищувався на 57,29 % ($p < 0,05$) проти доопераційного етапу та на 66 % ($p < 0,05$) перевищував норму. Водночас ми реєстрували (табл. 4) зниження рівня IL-1α на 10 % ($p = 0,106$) від доопераційних та нормальних показників. Рівень TNFα (табл. 4) недостовірно підвищувався на 4 % ($p > 0,05$) проти вихідного стану та на 17,83 % ($p = 0,002$) перевищував норму. Рівень прозапального IL-6 скачкоподібно збільшувався та перевищував доопераційний рівень на 104 % ($p < 0,05$), тобто майже у 2 рази, норму – на 274 % ($p < 0,05$). Це підтверджувало синергійні ефекти, зокрема те, що IL-6 інгібує продукцію IL-1α, TNFα, які водночас є індукторами синтезу IL-6. Рівень протизапального IL-10 зменшувався на 4,3 % ($p > 0,05$) проти доопераційного, що на 10 % ($p = 0,418$) достовірно перевищувало норму. Аналіз системи кровообігу на 5 добу післяопераційного періоду виявив формування нормодинамічного типу кровообігу енергоємними, змішаними гетеро-гомеометричними механізмами.

Водночас кількість тромбоцитів продовжувала зменшуватися (табл. 3): на 8 % ($p > 0,05$) проти попереднього етапу або на 9,6 % ($p < 0,05$) від норми. Рівень ПЧ вкорочувався на 5 % ($p > 0,05$) проти попереднього та був на 6,2 % ($p > 0,05$) нижчим за норму. Це підтверджувалося показниками МНС, на 6,2 % ($p > 0,05$) меншими від попереднього етапу, проте перевищувало норму на 5 % ($p > 0,05$). Тривалість АЧТВ подовжувалася на 8,4 % ($p < 0,05$) проти попереднього етапу, достовірно не відрізнялася від норми.

Таблиця 3

Динаміка показників гемостазу при тромбопрофілактиці надропарином кальцію

Показники	Од. вим.	Норма	1 етап	2 етап	3 етап
Тромбоцити	г/л	259,4±15,7	254,6±13,4	236,8±8,5	234,4±8,4
Протромбіновий час	сек	12,76±0,24	13,22±0,21	12,90±0,14	12,29±0,11
МНС	у.е	1,01±0,02	1,05±0,01	1,13±0,01	1,06±0,01
АЧТЧ	сек	29,7±0,6	29,3±0,4	28,42±0,32	30,82±0,49
Фібриноген	г/л	2,75±0,10	3,07±0,15	2,93±0,12	3,39±0,13
Анти X-афакторна активність	МО мл	0,30±0,02	0,34±0,02	0,39±0,03	0,31±0,02
Антитромбін III	%	92,2±3,9	92,3±2,4	98,7±3,4	94,6±2,5
Протеїн С	у.о	0,92±0,03	0,85±0,03	0,84±0,02	0,90±0,02
Д-дімер	мкг/мл	До 0,5	0,96±0,08	1,51±0,25	1,98±0,03
РФМК	у.о.	3,48±0,06	4,22±0,13	3,34±0,07	3,58±0,06

Зменшення анти X-а факторної активності на 20 % відносно попередніх значень відповідало регіональній нормі та підтверджувало нормалізацію швидкості утворення тромбіну. Разом з тим, рівень фібриногену підвищувався на 15,7 % ($p < 0,05$) проти попереднього етапу та на 23 % ($p < 0,05$) перевищував норму. Про тенденцію до нормалізації гемостазіологічного балансу свідчила нормалізація рівня протеїну С. При цьому рівень АТШ знижувався на 4 % ($p > 0,05$) проти 1 післяопераційної доби та досягав меж норми, що вказувало на відсутність патологічної активації системи природних антикоагулянтів. Рівень РФМК збільшувався на 7 % ($p = 0,031$) проти попереднього етапу, проте залишався у межах регіональної норми. Рівень Д-дімеру на 31 % ($p < 0,05$) перевищував рівень 1 післяопераційної доби, на 117,6 % ($p < 0,05$) – норму. При цьому, рівень ІІ-1а підвищувався на 8 % ($p = 0,174$) проти попереднього етапу та відповідав нормі. Рівень прозапального TNF α (табл. 4) достовірно на 34,5 % ($p = 0,001$) перевищував попередній та на 10,6 % ($p = 0,004$) – норму. Рівень ІІ-6 (табл. 4) зменшувався на 20 % ($p = 0,046$) відносно попереднього етапу, що на 200 % ($p < 0,05$) перевищувало регіональну норму. Це супроводжувалося збільшення рівня протизапального ІІ-10 на 10,9 % ($p = 0,058$) проти попередніх значень, що на 22,3 % ($p < 0,005$) перевищувало норму. Таким чином, на тлі тромбопрофілактики надропарином кальцію при планових абдомінальних операціях вихідний відносно нормодинамічний тип кровообігу, який формувався енергоємним, ізометричним, ритмозалежним механізмом, на 5 добу післяопераційного періоду змінювався на нормодинамічний, який формувався енерговитратним, змішаним гетеро – гомеометричним механізмом компенсації, тоді як на тлі тромбопрофілактики НФГ гіподинамічний тип кровообігу, формувався енергоємним ізометричним механізмом.

Таблиця 4

Динаміка маркерів запалення при тромбопрофілактиці надропарином кальцію

Параметри	Норма	Етапи		
		1 етап	2 етап	3 етап
ІІ-1а пг/мл	18,24±0,89	18,27±0,83	16,43±0,56	17,74±0,68
ІІ-6 пг/мл	1,40±0,08	2,57±0,14	5,24±0,18	4,20±0,47
TNF α пг/мл	7,85±1,01	6,21±0,513	6,45±0,263	8,68±0,58
ІІ-10 пг/мл	4,66±0,20	5,37±0,31	5,14±0,19	5,70±0,19*

5. Обговорення результатів

На 1 добу після операції мало місце часткове гальмування активації факторів згортання крові та подовження фази утворення тромбіну з недостатнім блокування загального шляху згортання крові під впливом профілактичних доз НФГ. Разом з цим аналіз посткоагуляційної фази вказував на гіперфібриноліз та нестабільність коагуляційної рівноваги. Що супроводжувалося перевагою запальних процесів над проти-запальними. Тобто, дисбаланс між ланками гемостазу створював умови як для підвищення тромбоутворення, так і для розвитку кровотечі, а генералізація процесів запалення створювала умови для порушення проникності мікросудин, утворення мікротромбів та формування органної дисфункції.

На 5 добу після операції на тлі тромбопрофілактики НФГ мало місце неповне блокування активації загального шляху згортання крові з підвищеним ризиком розвитку ТЕУ при стабільно низькому рівні протеїну С, та дестабілізації фібринолітичних процесів. Формувалося зростання протизапальних процесів в організмі хворих на 5 добу післяопераційного періоду.

На 1 добу після операції під впливом профілактичних доз надропарину кальцію тривалість АЧТЧ знаходилася у межах регіональної норми, що доводило блокування підвищеної активності внутрішнього шляху згортання та вкорочення фази протромбіназо-

утворення. Неповне блокування зовнішнього шляху коагуляції уповільнювало активацію протеїну С. Тобто тромбопрофілактика надрупарином кальцію на 1 добу після операції забезпечувала повну блокаду активації судинно-тромбоцитарного гемостазу, зовнішнього та внутрішнього та, частково, загального шляхів коагуляції при підвищенні активності системи фібринолізу, що забезпечувало мінімізацію ризиків тромбозу або кровотечі. Переважаюча активність прозапальних цитокінів над протизапальними формувала умови для розвитку ССЗВ, за рахунок чого могли виникати додаткові ризики для активації тромбоутворення.

На 5 добу після операції про нормалізацію швидкості утворення тромбіну свідчила блокада патологічної активності зовнішнього шляху коагуляції з відсутністю підвищеної активації внутрішнього шляху згортання. Разом зі значною активацією процесів фібринолізу, з одного боку, та відносно недостатністю цієї активації – з іншого. Це вказувало на активацію протизапальних процесів в організмі оперованих хворих.

6. Висновки

1. Тромбопрофілактика надрупарином кальцію вже на 1 добу після операції забезпечувала мінімізацію ризиків тромбозу та кровотечі за рахунок нормалізації гемостазіологічного балансу (зокрема, протеїну С) з відповідним зростанням протизапального IL10 на тлі нормалізації прозапальних цитокінів.

2. При тромбопрофілактиці НФГ дисбаланс у гемостазіологічному балансі підвищував ризики як розвитку тромбоемболічних ускладнень, так і виникнення кровотечі з 1 доби післяопераційного періоду.

3. Водночас переважання прозапальних процесів при тромбопрофілактиці НФГ над протизапальними створювало умови для порушення проникності мікросудин з утворенням мікротромбів та формування органної дисфункції.

4. У сукупності з низьким рівнем протеїну С це підвищувало ризики розвитку ТЕУ при тромбопрофілактиці НФГ, незважаючи на наявність гіперфібринолізу.

5. Тобто тромбопрофілактика надрупарином кальцію з передопераційним стартом ефективно усуває гіперкоагуляцію у післяопераційному періоді та мінімізує ризики кровотечі у більшій мірі ніж НФГ.

Література

1. Horlander, K. T. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data [Text] / K. T. Horlander, D. M. Mannino, K. V. Leeper // Archives of Internal Medicine. – 2003. – Vol. 163, Issue 14. – P. 1711. doi: 10.1001/archinte.163.14.1711
2. Kakkar, A. In Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice [Text] / A. Kakkar. – Williams & Wilkins, Philadelphia, Lippincott, 2006. – P. 1361–1367.
3. Kakkar, A. In Thromboembolism in Orthopedic Surgery [Text] / A. Kakkar, S. Rushton-Smith. – Springer-Verlag, London, – 2013. – P. 11–17.

4. Heit, J. A. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study [Text] / J. A. Heit, M. D. Silverstein, D. N. Mohr, T. M. Pettersson, W. M. O'Fallon, L. J. Melton // Archives of Internal Medicine. – 2000. – Vol. 160, Issue 6. – P. 809–815. doi: 10.1001/archinte.160.6.809

5. Eikelboom, J. W. Extended-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of the randomized trials [Text] / J. W. Eikelboom, D. J. Quinlan, J. D. Douketis // Lancet. – 2001. – Vol. 358, Issue 9275. – P. 9–15. doi: 10.1016/s0140-6736(00)05249-1

6. Макацария, А. Д. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике [Текст] : руководство для врачей / под ред. А. Д. Макацария. – М. ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. – С 1056.

7. Гайтон, А. К. Медицинская физиология [Текст] / А. К. Гайтон, Дж. Э. Холл, пер. с англ.; Под ред. В. И. Кобрин. – М. : Логосфера, 2008. – 1296 с.

8. Peter, V. Hemostasis and inflammation: two of a kind? [Text] / P. Verhamme, M. F. Hoylaerts // Thrombosis Journal. – 2009. – Vol. 7, Issue 1. – P. 7–15. doi: 10.1186/1477-9560-7-15

9. Cohen, H. J. The association of plasma IL-6 levels with functional disability in community-dwelling elderly [Text] / H. J. Cohen, C. F. Pieper, T. Harris, K. M. K. Rao, M. S. Currie // The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. – 1997. – Vol. 52A, Issue 4. – M201–M208. doi: 10.1093/gerona/52a.4.m201

10. Poll, T. Tissue factor as an initiator of coagulation and inflammation in the lung. [Text] / T. Poll // Critical Care. – 2008. – Vol. 12, Suppl 6. – P. S3. doi: 10.1186/cc7026

11. Davies, L. M. Economic evaluation of enoxaparin as post discharge prophylaxis for deep vein thrombosis in elective hip surgery [Text] / L. M. Davies et al. // Value Health. – 2001. – Vol. 3, Issue 6. – P. 397–406.

References

1. Horlander, K. T., Mannino, D. M., Leeper, K. V. (2003). Pulmonary Embolism Mortality in the United States, 1979-1998. Arch Intern Med, 163 (14), 1711. doi: 10.1001/archinte.163.14.1711
2. Kakkar, A. (2006). In Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 1361–1367
3. Kakkar, A., Rushton-Smith, S. (2013). In Thromboembolism in Orthopedic Surgery, Springer-Verlag London, 11–17.
4. Heit, J. A., Silverstein, M. D., Mohr, D. N., Pettersson, T. M., O'Fallon, W. M., Melton, L. J. (2000). Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. Archives of Internal Medicine, 160 (6), 809–815. doi: 10.1001/archinte.160.6.809
5. Eikelboom, J. W., Quinlan, D. J., Douketis, J. D. (2001). Extended-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of the randomised trials. The Lancet, 358 (9275), 9–15. doi: 10.1016/s0140-6736(00)05249-1
6. Makacaria, A. D. (2011). Trombogemoragicheskie oslozheniya v akuchersko-ginekologicheskoy praktike : Rukovodstvo dlya vrachej. Moscow ООО «Medic. infor. agent.», 1056.

7. Gajton, A. K., Holl, Dzh. Je., Kобрина, V. I. (2008). Medicinskaj fiziologia. Moscow : Logosfera, 1296.
8. Verhamme, P., Hoylaerts, M. F. (2009). Hemostasis and inflammation: two of a kind? *Thrombosis J*, 7 (1), 7–15. doi: 10.1186/1477-9560-7-15
9. Cohen, H. J., Pieper, C. F., Harris, T., Rao, K. M. K., Currie, M. S. (1997). The Association of Plasma IL-6 Levels With Functional Disability in Community-Dwelling Elderly. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 52A (4), M201–M208. doi: 10.1093/gerona/52a.4.m201
10. Van der Poll, T. (2008). Tissue factor as an initiator of coagulation and inflammation in the lung. *Crit Care*, 12 (Suppl 6), S3. doi: 10.1186/cc7026
11. Davies, L. M. et al. (2001). Economic evaluation of enoxaparin as post discharge prophylaxis for deep vein thrombosis in elective hip surgery. *Value Health*, 3 (6), 397–406.

Дата надходження рукопису 16.06.2015

Клигуненко Олена Миколаївна, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри, кафедра анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів ФПО, КЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», вул. Дзержинського, 9, м. Дніпропетровськ, Україна, 49044
E-mail: kligunenko@yandex.ua

Козіна Ольга Станіславівна, клінічний ординатор, кафедра анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів ФПО, «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», вул. Дзержинського, 9, м. Дніпропетровськ, Україна, 490443
лікар-анестезіолог, КЗ «Дніпропетровська шоста міська клінічна лікарня» ДОР, вул. Батумська, 13, м. Дніпропетровськ, Україна, 49074
E-mail: kozinao74@gmail.com

УДК: 616.3-091.8

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.47561

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЗУБЧАТЫХ НЕОПЛАЗИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ

© Е. Г. Курик, В. А. Яковенко, В. В. Баздырев

В статье проведен анализ случаев зубчатых неоплазий (ЗН) толстой кишки с определением частоты выявления и особенностей гистологического строения. По результатам 187 диагностических колоноскопий с биопсией обнаружено, что ЗН являются частой патологией слизистой оболочки толстой кишки. Скрининговая колоноскопия с биопсией является эффективной для диагностики предраковых колоректальных неоплазий, к которым относятся ЗН

Ключевые слова: толстая кишка, зубчатые неоплазии, папиллярно-тубулярные неоплазии, гистологическое строение, частота выявления

Serrated neoplasias (SN) – the sort of pre-cancerous condition of colorectal mucous membrane that have a high oncogenic potential.

Aim of research: *to carry out an analysis of SN cases with determination of its detection rate and peculiarities of histological structure.*

Materials and methods of research. *There were analyzed the results of morphological study of material of 187 diagnostic colonoscopies with biopsy.*

Results and discussion. *In 143 of 187 patients 143 (76 %) were detected 531 colorectal neoplasias (CN). In 72 (77 %) men were detected 305 CN, in 72 (76 %) women – 225 CN (the difference is statistically unreliable ($p > 0,1$). At assessment of CN localization it was noticed that it was localized in the left part of colon reliably more often (76 %) ($p < 0,01$). The detection rate of CN is – 0,75 (143/187), the detection index of CN – 2,76 (517/187). Altogether in 44 % (83/187; 95 % CI (confidence interval) 34,5–51,6) SN was diagnosed; in 64 % (120/187; 95 % CI 57,1–70,7) – papillary-tubular neoplasias. In 33 % (63/187; 95 % CI 27,3–40,7) was observed simultaneous detection in the same patient SN and papillary tubular one. From the 517 CN 195 (38 %) turned out SN, 322 (62 %) – papillary-tubular. SN occur reliably more rarely than papillary-tubular ones ($p < 0,01$; chance ratio 2,73; 95 % CI 2,12–3,51). On histological structure SN were both polypoid and flat.*

Conclusions. *SN is a frequent pathology of colorectal mucous membrane although it occur reliably more rarely than papillary-tubular neoplasias. Screening colonoscopy with biopsy is effective for diagnostics of pre-cancerous colorectal neoplasias such as SN*

Keywords: *colon, serrated neoplasia, papillary-tubular neoplasia, histological structure, detection rate*