

## Changes in the system of hemostasis in patients with malignant diseases of the hepatoduodenal zone

Зміни у системі гемостазу у хворих із злоякісними захворюваннями гепатодуоденальної зони

Tarabrin O. O.<sup>1</sup>, Kushnir O.S.<sup>2</sup>, Sherbakov S.S.<sup>1</sup>, Zukow W<sup>3</sup>  
Тарабрін О.О.<sup>1</sup>, Кушнір О.С.<sup>2</sup>, Щербаков С.С.<sup>1</sup>, Zukow W<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Одеський Національний медичний університет,

<sup>2</sup>Військово-медичний клінічний Центр Південного регіону

<sup>3</sup>Kazimierz Wielki University, Bydgoszcz, Poland

<sup>1</sup>Odessa National Medical University,

<sup>2</sup>Military-medical center of southern region

<sup>3</sup>Kazimierz Wielki University, Bydgoszcz, Poland

Monitoring system hemocoagulation in patients with obstructive jaundice (MO), despite new technologies, protocols and algorithms for their use at present can not be considered sufficient. Against the backdrop of the pharmaceutical industry, science, completing many randomized multicenter studies trombohemorrhagic mortality due to complications (TSU) in patients with MO remains high.

According to Dolgov VV et al (2005), in recent years the number of methods in hemostasis increased, but the quality of the available methods for practitioners has not changed. More commonly used APTT, standardized international normalized ratio (INR). However, according to Bischof D, et al (2010) and many other researchers, many coagulation methods are not easily standardize and have significant limitations, including a widespread test is APTT. Clotting time (CHZK), despite the low diagnostic value is used by the ease of implementation, use less informative low tolerance to heparin and plasma recalcification time (3 naphtol, ethanol and protamine sulfate tests. Virtually disappeared from practice tromboelastography (TEG) despite sufficient simplicity, portability, sensitivity and specificity. Introduced D-dimer, lupus anticoagulant, ATIII and others in isolated clinics investigate the concentration and activity of clotting factors, in the form of IF proteins C and S. Widely used clotting methods are sensitive to different nonspecific external influences. Insensitive methods for determining the increased activity of the components of blood coagulation [2, 3, 5].

At the same time, bleeding and thrombosis can not be considered rare complications of obstructive jaundice (MO). Among trombohemorrhagic authors identify complications of bleeding, hemorrhage, intraorganic thrombosis, thrombosis of large vessels of the abdominal cavity and peritoneal space infarctions of the abdominal cavity and peritoneal space, acute myocardial infarction, pulmonary infarction, TEJIA and its branches, HNМК, other thrombosis.

**The aim - to** reduce trombohemorrhagic complications in surgical treatment of patients with obstructive jaundice on the background of cancer pathology.

**Materials and methods.** The clinical material presented 60 patients who received treatment period from 2011 to 2013 pp. at the offices of Surgery and Intensive Care Military Medical Clinical Centre South region (Odessa). The criteria for inclusion in the study were: the presence of cancer patients, which led to the development of obstructive jaundice, verified by laboratory studies, computed tomography or ultrasound. Informed the written consent of the patient to participate in the study. Exclusion criteria from the study were: patient refusal to participate in the study, patient refusal of component therapy, transfusion of blood components (for religious reasons), active or in remission of the disease, which directly affect the state of hemostasis (all forms of hemophilia, antiphospholipid syndrome, verified thrombophilia and others), acute stroke, DVT, pulmonary embolism, thrombosis another location, varicose veins of the lower extremities, chronic insufficiency of function of organs and systems in the terminal stage.

The results are subjected to statistical analysis by Student's method of calculating the arithmetic mean (M), standard deviation (S), criterion validity differences of averages (t). Differences were considered reliable if p less than 0.05, which corresponds to 95% or greater probability of error-free prediction. Mathematical treatment of the results of research carried out on a database in Microsoft using the software package integrated into the system Microsoft Office using Student's t test.

The study involved 60 patients (31 men, 29 women) aged 44-72 years who received thromboprophylaxis bemiparine 2500 IU 1 time per day during the week beginning 6 hours after surgery. According to the results of the tests with dual LAN hypoxia upper extremity, all patients were characterized uncompensated type of reaction. Patients received correcting disorders of hemostasis in accordance with existing guidelines: bemiparyn LMWH 2500 IU 1 time per day during the week beginning 6 hours after surgery, with signs of bleeding destination LMWH terminated and held haemostatic therapy (FFP, vikasol, prothrombin complex concentrate, tranexamic acid).

Patients with MO had from 1 to 4 comorbidities. Different age groups structure comorbidity significantly different.

Prevailed cardiovascular disease, among which was determined primarily hypertension - 88.3% (53 patients) and coronary heart disease - 78.3% (47 patients). Much less often diagnosed gastritis - 20% (12 patients), utilities - 30% (18 patients), diabetes - 16.7% (10 patients) and chronic pyelonephritis - 6.7% (4 patients).

The severity of obstructive jaundice, which was observed in all patients was assessed according to the classification Napalkov PM and Artemyev HH (1984), defining criteria for this were the extent and duration of hyperbilirubinemia, jaundice period.

Hardware and software system for clinical diagnostic studies of blood rheology WPA-01M "Mednord" designed for continuous recording of key parameters of the process of blood clot formation and its lysis. The principle of the device is to check viscosity characteristics of blood or plasma in the process of coagulation by measuring the energy of mechanical resonance vibration damping element (probe), located in the studied sample, placed in a thermostatic cuvette. Exciting a piezoelectric transducer causes sound waves to flat probe with a given amplitude. Mechanical energy oscillations of the probe attenuation, which depends on the characteristics of the test environment to foster piezoelectric transducer is converted into electrical potential and potentiometer registers. In this study the characteristics of the sample measurement is continuous. The device provides output to PC graphics change resistance study environment fluctuations probe mounted on vibroelectric sensor and software (ICS hemo-3) provides an estimate of the amplitude and chronometric parameters: A0 - initial rate of aggregation of blood, R (t1) - a contact phase of coagulation ICC - the intensity of the contact phase of coagulation, KTA - constant thrombin activity; CHZK - clotting time, Linda - the intensity of coagulation drive, IPZ - intensity clot polymerization, MA - maximum density clot (fibrin-platelet structure of the blood), T - time formation of fibrin-platelet clot structure (a total blood clotting), min., IRLZ - intensity retraction and clot lysis.

The indicators characterizing the initial stages of blood clotting

"A0" - the initial rate of aggregation of blood. Fluctuations in the values of "A0" depends on several factors, including the value of nT, the concentration of protein fractions in plasma, as well as the intensity of the continuous process hemocoagulation in the bloodstream.

«T0» - the start of the study.

"A1" - an indicator that shows the maximum change in the physical state of the investigated blood contact activation phase (relative units).. Displays the value protrombinaze activity, contact-kallikrein-kinin cascade reactions, blood (relative units)..

«R» - t1 - (reaction time) - an index that reflects the time to reach A (min.).

"ICC" - the intensity of the contact phase of coagulation is calculated empirically by comparing A0-A1/t1. Index characterizing the intensity KKKK - reaction of blood protrombinaze activity, platelet aggregation activity and other blood cells (IF).

In the course of proteolytic, polymerization and stabilization phases II-III of coagulation changes its physical and chemical state, resulting in the conversion of visco-plastic fluid visco-elastic. The graph corresponds to the beginning of the process area "K" ( $t_z - t_1$ ), entitled "Constant-thrombin" - time rate of thrombin activity.

"K" is defined as the time elapsed from the end of the reaction (r) and increasing amplitudes (PCG) to 100 relative units of the minimum value of the amplitude (A) for the period of reaction «r». "K" - the main indicator that characterizes the start of clot formation depends on the concentration of the formation of thrombin, antithrombin potential blood concentration and functional usefulness of fibrinogen, prothrombin complex factors.

An additional indicator of KTA - is empirically responsible  $tg \alpha = 100 / K$  characterizes the rate of growth thrombin-created, the intensity of proteolytic phase of clot formation.

"A3" - an index that characterizes the state of aggregation of blood at the beginning stage of the polymerization process of the bunch (end of proteolytic phase). At PCG "A3" is defined tilt angle change on curve ( $> 50^\circ$ ) «t3» - (FAC) - the achievement of "A3".

"ISR" - (A3-A0) / TSC - the intensity of coagulation drive - index characterizing the integrative effects of the antykoahulyatsiynih of the process (speed) clot formation (I + II + III) (polypeptide formula) ( $\alpha, \beta, \gamma$ ) 2 (CMF).

"A4" - an index that characterizes the state of aggregation of blood for 10 minutes. after reaching a value of "A3".

"IPZ" - the intensity of clot polymerization is determined  $aktg\beta = (A4 - A3) / (t4 = 10 \text{ min.})$  - An indicator that shows the connection speed monomer molecules "side-to-side", "end-to-end" forms network of fibrin peptide formula ( $\alpha, \beta, \gamma$ ) n (F-P).

"A5" - an index that reflects the state of aggregation of blood in the final, stabilization stage thrombosis. Displays complete hemostasis formation of covalent bonds under HIII f.a. Describes the structural clot rheology (viscosity, density, plasticity). "T" - the formation of F-T-C clot (constant total clotting time).

"ITS" - the density of platelet-fibrin clot structure. Determined empirically (A1-A5) / (T1-T5). The indicator describes the integrative interaction of all components involved in the formation of a clot, fibrin transverses ("c" fibrinogen active HIII, concentration and functional activity of platelets). IRLZ - the intensity of the reaction and clot lysis. Index that characterizes spontaneous clot lysis. Displays the intensity of the continuous process hemocoagulation (NPG) condition plazminovoyi activity of plasminogen structured to clot, the degree of lability plasminogen activator (tissue, urokinaze, kallikrein, HIIa,  $\alpha$ HIIa)

The method of low-frequency piezoelectric hemoviscozymetria (NPHV) makes it possible to carry out the regeneration of the whole process hemocoagulation after contact of blood with a foreign surface (needle-syringe-cell) before the end of thrombosis - retraction, lysis of fibrin-transversus. ARP-01-M "Mednord" - as adapted for everyday clinical practice, and the program "X-hemo-3" enables the real-time monitor of hemostasis.

Information Computer System "ICS hemo-3" designed to automate the processing of medical and diagnostic information on patients who received study of hemostasis (coagulation and fibrinolytic systems) on the machine WPA-01M "Mednord."

The dynamics of the system of hemostasis in all patients with MO was assessed using NPHV: its original state, immediately before surgery and on the first, second and third day after surgery.

**Discussion and results.** Treatment of obstructive jaundice included surgery - healing endoscopic and laparotomic intervention bile ducts aimed to restore bilirhea and elimination biliary hypertension rheological active, anticoagulant, antispasmodic, antioxidant, hepatoprotective, antibacterial, infusion therapy. In patients with MO against vascular activation - platelet hemostatic level observed significant structural (increasing the amplitude parameter NPHV MA) and chronometric (ICC extension, Space and ACT NPHV) hypercoagulation with increased thrombin generation (increase in thrombin activity A0, NPHV ICC) and depression blood fibrinolytic activity (IRLZ). The results represent a group of patients with MO as a model in which there are pronounced aggregation of blood disorders, hypercoagulation which dominates the anticoagulant potential. After the functional test in patients with MO, the violations in the hemostatic system more progressive: increased platelet aggregation, increased work procoagulum level increases inhibition of anticoagulation and fibrinolysis.

Immediately before the surgical treatment of patients with MO dynamics of the hemostatic system, according NPHV not observed. The dynamics of the system of hemostasis in patients with MO in patients given in Table 1. According to these data, the state of hemostasis in patients with MO immediately before the transaction is characterized by almost no changes hemocoagulation potential in all its constituents, as compared with those of the same group at the beginning of treatment. In primary hemostasis link saved breach of platelet aggregation. According NPHV statistically significant abnormal parameters A0, R (t1) and the ICC, which characterize the ability of platelet aggregation. Thus, the rate of ICC patients with MO before surgery was -  $141,79 \pm 2,21$ , which was significantly ( $p < 0.001$ ) higher than normal for 68.19%. Initial rate of aggregation of blood A0 before surgery was  $431,06 \pm 25,02$  Rest. units., which was significantly ( $p < 0.001$ ) was 93.95% higher than normal. The contact phase of coagulation R (t1), decreased to  $1,68 \pm 0,18$  min, which is the shortening rate at 28.81% ( $p < 0.001$ ). All of these significant changes in vascular-platelet hemostasis link: increasing amplitude, intensity of

aggregation and reduction of its time pointing to enhance and accelerate platelet aggregation in patients with MO before surgery compared with those of healthy volunteers.

Compared the changes in hemostatic parameters between NPHV in dynamics: before surgery and for the treatment of patients with MO. Thus, the rate of ICC patients with MO before surgery was  $141,79 \pm 2,21$ , which hardly makes it different from the index of this group at the beginning of treatment. Initial rate of aggregation of blood A0 before surgery was  $431,06 \pm 25,02$ , which does not distinguish it from the index at the beginning of treatment. The contact phase of coagulation R (t1) was prolonged in comparison with the beginning of treatment to 3.06% (Table 1).

Table 1. The dynamics of the system of hemostasis in patients with MO before surgery

Index	Rate		Early treatment		Immediately before surgery	
	M	$\pm \sigma$	M	$\pm \sigma$	M	$\pm \sigma$
A0	222.25	15.33	430.56 *	24.94	431.06 *	25.02
R (t1)	2.36	0.14	1.63 *	0.25	1.68 *	0.18
ICC	84.30	1.01	141.31	2.31	141.79 *	2.21
ACT	15.22	0.32	31.13 *	0.54	30,84 * <sup>x</sup>	0.42
CHZK (t3)	8.42	0.18	4.60 *	0.40	4.62 *	0.37
Linda	21.15	0.60	39.67 *	1.07	39,01 * <sup>x</sup>	0.94
IPZ	14.45	0.42	26.81 *	0.66	25,62 * <sup>x</sup>	0.61
MA	525.45	30.50	834.54 *	55.41	832.57 *	50.29
IRLZ	16.45	0.40	8.87 *	0.68	9.04 *	0.64

Changes in vascular-platelet hemostasis link on how NPHV before surgery and for the treatment of patients with MO is unreliable, it can be stated that no significant changes in the background saving disturbances in the hemostatic system. This indicates the continuing violations before surgery in cellular homeostasis link this group of patients without speakers to improve.

Assessing the fibrinolytic activity IRLZ is reduced compared to the norm for 46.07%, the index is increased by 1.91% compared with the index at the beginning of treatment ( $9,04 \pm 0,64$  - before surgery vs  $8,87 \pm 0,68$  at the beginning of treatment).

At 1 day after surgery in patients with MO there is a slight positive trend of the hemostatic system according NPHV. According to these data, the state of hemostasis in patients with MO at 1 day after surgery, characterized by moderate changes hemocoagulation potential in all its constituents, as compared with those of the same group before surgery.

In primary care hemostasis stored breach of platelet aggregation. According NPHV statistically significant abnormal parameters A0, R (t1) and the ICC, which characterize the ability of platelet aggregation. The dynamics of the system of hemostasis in patients with MO given in Table 2.

Table 2. The dynamics of the system of hemostasis in patients with MO at 1 day after surgery

Index	Rate		Early treatment		Before the operation		At 1 day after surgery	
	M	$\pm \sigma$	M	$\pm \sigma$	M	$\pm \sigma$	M	$\pm \sigma$

A0	222.25	15.33	430.56	24.94	431.06 *	25.02	406.76	22.45
R (t1)	2.36	0.14	1.63	0.25	1.68 *	0.18	1.76	0.22
ICC	84.30	1.01	141.31	2.31	141.79 *	2.21	137.68	2.14
ACT	15.22	0.32	31.13	0.54	30,84 * <sup>x</sup>	0.42	29.58	0.45
CHZK (t3)	8.42	0.18	4.60	0.40	4.62 *	0.37	4.79	0.33
Linda	21.15	0.60	39.67	1.07	39,01 * <sup>x</sup>	0.94	35.61	0.87
IPZ	14.45	0.42	26.81	0.66	25,62 * <sup>x</sup>	0.61	21.40	0.55
MA	525.45	30.50	834.54	55.41	798.64	46.93	798.64	46.93
IRLZ	16.45	0.40	8.87	0.68	10.12	0.60	10.12	0.60

As for the characteristics of the first and second parts of the coagulation, there was a statistically significant ( $p < 0.001$ ) decrease in amplitude and time parameters NPHV elongation compared with those rules. Obtained the following data: increase in ACT at 94.34% and  $29,58 \pm 0,45$ ; increase in ISR at 68.36% and  $35,61 \pm 0,87$ ; increase IPZ at 48.09% and  $21,40 \pm 0,55$ , an increase of MA at 51.99% and  $798,64 \pm 46,93$ , shortening CHZK (t3) at 43.11% and  $4,79 \pm 0,33$  min .. The data indicate that at 1 day after surgery in patients with MO hypercoagulation and inhibition of anticoagulant systems continue to dominate the system hemocoagulation.

Thus, the coagulation system link hemocoagulation in patients with MO at 1 day after surgery preserves a pronounced activation that reliably distinguishes its situation from that of normal ( $p < 0.001$ ), but we also tend to see the accurate normalization, compared with the value before the operation and with the value at the beginning of treatment. Fibrinolytic system significantly suppressed at 1 day after surgery ( $p < 0.001$ ) compared with the norm, but a reliable positive trend compared with the value before surgery and at the beginning of treatment ( $p < 0,05$ ). Pathogenetic intensive therapy containing rheological active, anticoagulant, antispasmodic, antioxidant, hepatoprotective, antibacterial, infusion therapy and medical endoscopic and laparotomy intervention BSDPK and bile ducts address the recovery and liquidation bilirhea biliary hypertension leads to a significant ( $p < 0,05$ ) positive treatment effect in the coagulation hemostasis link to save abnormally high background NPHV coagulation parameters, true positive trend in platelet aggregation and fibrinolytic system ( $p < 0,05$ ).

On the 2nd day after surgery patients with MO there were continuing trend towards the positive dynamics of the hemostatic system according NPHV.

Table 3. The dynamics of the system of hemostasis in patients with MO at 2 days after surgery

Index	Rate		Early treatment		At 1 day after surgery		On the 2nd day after surgery	
	M	$\pm \sigma$	M	$\pm \sigma$	M	$\pm \sigma$	M	$\pm \sigma$
A0	222.25	15.33	430.56	24.94	406.76	22.45	384.62	$\pm 18,24$
R (t1)	2.36	0.14	1.63	0.25	1.76	0.22	1.72	0.21
ICC	84.30	1.01	141.31	2.31	137.68	2.14	122.61	2.19
ACT	15.22	0.32	31.13	0.54	29.58	0.45	29.04	0.39
CHZK (t3)	8.42	0.18	4.60	0.40	4.79	0.33	5.27	0.31
Linda	21.15	0.60	39.67	1.07	35.61	0.87	34,29	0.81

IPZ	14.45	0.42	26.81	0.66	21.40	0.55	23.60	0.52
MA	525.45	30.50	834.54	55.41	798.64	46.93	758.44	42.84
IRLZ	16.45	0.40	8.87	0.68	10.12	0.60	12.43	0.68

Changes in coagulation hemostasis link on how NPHV 2 and 1 night after surgery in patients with MO are correct, we can state changes over a period of 1 day to 2 days after surgery patients with MO with the gradual trend towards normalization parameters in coagulation component of hemostasis, against saving significant deviations towards hypercoagulability.

Vessel-platelet and fibrinolytic systems under 2 days after surgery normal values, but showed a tendency to reduce the symptoms of their disorders ( $p < 0.001$ ).

The state of hemostasis in patients with MO 3 days after surgery, characterized by significant changes hemocoagulation potential compared with those rules. In primary hemostasis link saved breach of platelet aggregation.

Table 4. The dynamics of the system of hemostasis in patients with MO 3 days after surgery

Index	Rate		Early treatment		On the 2nd day after surgery		At 3 days after surgery	
	M	$\pm \sigma$	M	$\pm \sigma$	M	$\pm \sigma$	M	$\pm \sigma$
A0	222.25	15.33	430.56	24.94	384.62	$\pm 18,24$	310.21	17.26
R (t1)	2.36	0.14	1.63	0.25	1.82	0.21	1.92	0.16
ICC	84.30	1.01	141.31	2.31	122.61	2.19	100.84	1.24
ACT	15.22	0.32	31.13	0.54	29.04	0.39	27.62	0.35
CHZK (t3)	8.42	0.18	4.60	0.40	5.27	0.31	6.51	0.24
Linda	21.15	0.60	39.67	1.07	34,29	0.81	29.71	0.71
IPZ	14.45	0.42	26.81	0.66	23.60	0.52	20.31	0.47
MA	525.45	30.50	834.54	55.41	758.44	42.84	684.22	32,48
IRLZ	16.45	0.40	8.87	0.68	12.43	0.68	14.62	0.7

At 3 days after surgery were identified statistically significant differences between parameters NPHV compared with those in the normal coagulation system link haemostasis (except for MA). Obtained the following data: index KTA to 81.47% outperformed its rules -  $27,62 \pm 0,35$  ( $p < 0.05$ ), rate of 40.47% for ISR differs from it in a big way -  $29,71 \pm 0, 71$ ; IPZ 3 days overrides the indicator of healthy volunteers to 40.55%, which is  $20,31 \pm 0,47$  ( $p < 0.05$ ), MA statistically different from the norm - more on 30.21% -  $684, 22 \pm 32,48$ ; CHZK (t3) shortened to 22.68% and  $6,51 \pm 0,24$  min. ( $P < 0.05$ ) The data show the development of hypercoagulability and moderate inhibition of anticoagulation for 3 days after surgery patients with MO.

Studies have found preoperatively in activation of vascular-platelet hemostasis level according NPHV: improving performance intensity of contact phase of coagulation (ICC), the initial rate of aggregation of blood at time  $t_0$  ( $A_0$ ) and the rate of time of contact phase of coagulation R ( $t_1$ ). In addition, activated plasma link of hemostasis as evidenced by increase of the amplitude and chronometric performance NPHV as ACT, CHZK, ICI, ICS, MA, T, and observed changes in blood fibrinolytic activity as evidenced by figure IRLZ.

Identified in patients with MO generalized activation of coagulation and aggregation of blood cells is characteristic of stage I, ICE - syndrome - hypercoagulable stage. In chronic course hypercoagulation process

persists for a long time due to compensatory mechanisms antitrombosis system, however, is dangerous both in terms of postoperative thromboembolic complications, and in terms of the transition of the pathological process in acute DIC - syndrome.

Clinical laboratory confirmation of received data is the incidence of these complications trombohemorrhagic complications (myocardial infarction, pulmonary embolism, DVT, bleeding from esophageal varices, acute bleeding gastric or duodenal ulcers), pneumonia, renal failure, Spohn and time patients stay in hospital and mortality (Table 5).

Table 5. Structure of complications in patients with obstructive jaundice during treatment.

Pathology	Patients
Acute myocardial infarction	4 (6.7%)
Pulmonary embolism	2 (3.3%)
DVT of the lower extremities	21 (35%)
Bleeding from esophageal varices	2 (3.3%)
Acute bleeding from ulcers of the stomach or duodenum	4 (6.7%)
Pneumonia	3 (5%)
Renal failure	8 (13.3%)
Spohn	5 (8.3%)

Thus, the comparative evaluation of the applied methods of prevention suggests differential efficiency dominant approach to correcting trombohemorrhagic disorders, depending on the type of response of the hemostatic system in the sample with a double local hypoxia. Practical application of the combined trombohemorrhagic prevention of postoperative complications in patients with MO should be based on the nature and extent of the initial disorder of hemostasis.

### Conclusions

1. Determining the likelihood of intravascular thrombosis was more effective and reliable when used in practice NPHV research method that allows to assess the state of all links of hemostasis, including platelet and vascular.
2. The use of "ischemic" tests significantly alters informative method ( $p \leq 0,05$ ) and, most importantly, to evaluate the anticoagulant response system modeling pretrombosis.
3. Dynamics hemocoagulation disorders in patients with MO who received correction of disorders of the hemostatic system bemparyne characterized by a tendency to normalization of platelet aggregation - a reduction in the contact phase of coagulation index to 35.18% ( $p < 0,001$ ), normalization of coagulation level - lower coagulation index on drive 37.48% ( $p < 0.001$ ) and activation of fibrinolysis - index increased retraction and lysis convolution to 96.73% ( $p < 0.001$ ) during the first 3 days of postoperative treatment.

### References

1. Баркаган З. С, Момот А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М. «Ньюдиа-мед», 2001. 300 с.
2. Баркаган, З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза/З.С. Баркаган, А.П.Момот. -М., 2001. -285 с.
3. Голубцов, В.В. Патогенетические аспекты использования низкомолекулярного гепарина «клексан» в интенсивной терапии геморрагического шока/ В.В. Голубцов // Кубанский научный медицинский вестник. 2001. -№ 2. - С.70-76.
4. Заболотских, И.Б. К вопросу о выборе антитромботического средства / И.Б. Заболотских, С.В. Синьков, В.А. Клевко // Кубанский научный медицинский вестник. 2001. - № 2. - С. 18-30.
5. Клевко, В.А. Эффективность тромбопрофилактики после панкреато-дуоденальной резекции / В.А. Клевко, С.В. Синьков // Кубанский научный медицинский вестник. 2001. - № 2. - С. 93-100.
6. Овечкин, А.М. Тромбоэмболические осложнения в интенсивной терапии и хирургии: способы решения проблемы (Обзор) / А.М. Овечкин, С.В.Люсев // Анестезиология и реаниматология. 2004. - № 1. С. 1-4.
7. Шапошников, С. А. Динамика тромботических осложнений после оперативных вмешательств на органах брюшной полости за 50 лет / С.А. Шапошников // Вестник интенсивной терапии. 2003 г. - №5.-С. 124-125.
8. Галстян Г.М., Воробьев А.И., Емельяненко В.М., Атауллаханов Ф.И., Пантелеев М.А., Баландина А.Н., Сошитова Н.П. [Пространственная динамика гемостаза и тромбоза: теория и практика](#) Тромбоз гемостаз и реология, 2010.-N 4.-С.48-60.

9. Клигуненко Е.Н., Доценко В.В. Система гемостаза и венозный тромбоз. Последствия, профилактика, лечение. Методические рекомендации. — Днепропетровск, 2008. — С. 46.
10. Martinez-Gonzales J., Vila L., Rodrigues C. Bemiparin: second generation, low-molecular-weight heparin for treatment and prophylaxis of venous thromboembolism // Expert Review of Cardiovascular Therapy. — 2008. — Vol. 6, № 6. — 793-802.

Моніторинг стану системи гемокоагуляції у хворих з механічною жовтяницею (МЖ), незважаючи на нові технології, протоколи та алгоритми їх використання, на сучасному етапі не можна назвати достатніми. На тлі розвитку фармацевтичної промисловості, науки, завершення багатьох рандомізованих багатоцентрових досліджень летальність внаслідок тромбоембологічних ускладнень (ТГУ) у хворих з МЖ залишається високою.

На думку Долгова В.В. і співавторів (2005), за останні роки кількість методів у гемостазіології зростає, але якість доступних для практичного лікаря методів істотно не змінилася. Більш часто використовують АЧТЧ, стандартизований Міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС). Однак, за даними Bischof D, і співавторів (2010) та багатьох інших дослідників, багато коагуляційних методів погано піддаються стандартизації та мають суттєві обмеження, у тому числі такий широко розповсюджений тест, як АЧТЧ. Час згортання крові (ЧЗК), незважаючи на низьку діагностичну цінність, використовується за рахунок простоти виконання, рідше використовуються низькоінформативну толерантність плазми до гепарину і час рекальцифікації, (3-нафтолової, етанолової і протаміну сульфатної тести. Практично зникла з практики тромбоеластографія (ТЕГ), незважаючи на достатню простоту, мобільність, чутливість та специфічність. Впроваджено D-димер, в'язкоактивний антикоагулянт, АТШ та інші, у поодиноких клініках досліджують концентрації та активність факторів згортання, ПЧ у вигляді протеїні С і S. Широко використовуються клітингові методи, чутливі до різних неспецифічних зовнішніх впливів. Методи малочутливі для визначення підвищеної активності компонентів системи згортання крові [2, 3, 5].

У той же час, кровотечі і тромбози не можуть вважатися рідкісними ускладненнями при механічній жовтяниці (МЖ). Серед тромбоембологічних ускладнень автори виділяють черевинного простору, ГМ, інфаркт легень, ТЕЛА і її гілок, ГНМК, інші тромбози.

**Мета дослідження** – зниження тромбоембологічних ускладнень при оперативному лікуванні хворих з механічною жовтяницею на фоні онкопатології.

**Матеріали та методи.** Клінічний матеріал представлений 60 пацієнтами, які пройшли лікування період з 2011 по 2013 рр. на базі відділень хірургії та інтенсивної терапії Військово-медичного клінічного центру Південного регіону (м. Одеса). Критеріями включення до дослідження були: наявність у пацієнтів онкологічного захворювання, що призвело до розвитку механічної жовтяниці, верифікованої за допомогою лабораторних досліджень, комп'ютерної томографії або УЗД. Інформована письмово оформлена згода пацієнта на участь у дослідженні. Критеріями виключення з дослідження стали: відмова пацієнта від участі у дослідженні, відмова пацієнта від компонентів терапії, перебігання компонентів крові (з реалітичних причин), активні або в стадії ремісії захворювання, що безпосередньо впливають на стан системи гемостаза (всі форми гемофілії, антифосфоліпідний синдром, верифіковані тромбофілії та інші); гострого порушення мозкового кровообігу, ТГВ, ТЕЛА, тромбозів іншої локалізації, варикозної хвороби нижніх кінцівок, хронічної недостатності функції органів і систем в термінальній стадії.

Отримані результати піддавалися статистичній обробці за методом Стьюдента з обчисленням середнього арифметичного (М), середнього квадратичного відхилення (S), критерію достовірності відмінності середніх величин (t). Відмінності вважалися достовірними, якщо р менше 0,05, що відповідає 95% та більшій ймовірності безпомилкового прогнозу. Математичну обробку результатів дослідження здійснювали після створення бази даних в системі Microsoft за допомогою пакету програм, інтегрованих в систему MicrosoftOffice з використанням критерію t Стьюдента.

Обстежено 60 пацієнтів (31 чоловік, 29 жінок) у віці 44-72 років, що отримували тромбопрофілактику беміпаріном 2500 ОД 1 раз на добу протягом тижня, починаючи через 6 годин після оперативного втручання. Згідно з результатами проведеної проби з подвійною локальною гіпоксією верхньої кінцівки, усі хворі характеризувалися некомпенсованим типом реакції. Хворі отримували корекцію порушень гемостаза згідно з наявними рекомендаціями: НМГ беміпарин 2500 ОД 1 раз на добу, протягом тижня, починаючи через 6 годин після закінчення оперативного втручання; за наявності ознак кровоточивості призначення НМГ відмінялося та проводилася гемостатична терапія (СЗП, вікасол, концентрат протромбінного комплексу, транексамова кислота).

Хворі з МЖ мали від 1-го до 4 супутніх захворювань. У різних вікових груп структура супутньої патології істотно відрізнялася.

Переважає серцево-судинна патологія, серед якої визначалась, насамперед, гіпертонічна хвороба – 88,3 % (53 хворих) та ішемічна хвороба серця – 78,3% (47 хворих). Значно рідше діагностувалася гастрит – 20% ( 12 хворих), ЖКХ - 30% (18 хворих), цукровим діабетом – 16,7% (10 хворих) та хронічний пієлонефрит – 6,7% (4 хворих).

Ступінь тяжкості механічної жовтяниці, яка спостерігалася у всіх хворих, оцінювалася згідно з класифікацією Напалкова П.М. і Артем'євої Н.Н. (1984), визначальними критеріями при цьому були ступінь гіпербілірубінемії і тривалість жовтяничного періоду.

Апаратно-програмний комплекс для клініко-діагностичних досліджень реологічних властивостей крові АРП-01М «Меднорд», призначений для безперервної реєстрації основних параметрів процесу утворення згустку крові і його лізису. Принцип дії приладу полягає в реєстрації в'язкісних характеристик крові або плазми в процесі її згортання шляхом вимірювання енергії загасання коливань механічного резонансного елемента (зонда), що знаходиться в досліджуваній пробі, вміщеній в термостатичну кювету. Збуджуючий п'єзоелектричний перетворювач призводить до плоских звукових коливань зонда з заданою амплітудою. Механічна енергія загасання коливань зонда, яка залежить від зміни характеристик досліджуваного середовища перетворюється прийомним п'єзоелектричним перетворювачем в електричний потенціал і реєструється потенціометром. При цьому вимір досліджуваних характеристик проби відбувається безперервно. Прилад забезпечує виведення на ПК графіка зміни опору досліджуваного середовища коливанням зонда, закріпленого на віброелектричному датчику, а програмне забезпечення (ІКС ГЕМО-3) забезпечує розрахунок відповідних амплітудних і хронометричних параметрів: А0 - початковий показник агрегатного стану крові, R(t1) - час контактної фази коагуляції, ІКК - інтенсивність контактної фази коагуляції, КТА - константа тромбінової активності; ЧЗК - час згортання крові; ІКД - інтенсивність коагуляційного драйву; ІПЗ - інтенсивність полімеризації згустку; МА - максимальна щільність згустку (фібрин-тромбоцитарної структури крові); Т - час формування фібрин-тромбоцитарної структури згустку (час тотального згортання крові), хв.; ІРЛЗ - інтенсивність ретракції і лізису згустку.

Показники, що характеризують початкові етапи згортання крові

«А0» - початковий показник агрегатного стану крові. Коливання значень «А0» залежить від ряду чинників, серед яких величина Нс, концентрація білкових фракцій у плазмі, а також інтенсивність неперервного процесу гемокоагуляції в судинному руслі.

«Т0» - час початку дослідження.

«А1» - показник, що характеризує максимальну зміну агрегатного стану досліджуваної крові на етапі контактної активації (відн. од.). Відображає величину протромбінової активності, контактно-калькреїно-кініно-каскадної реакції крові (відн. од.).

«R» - t1 (час реакції) - показник, що відображає час досягнення А (хв.).

«ІКК» - інтенсивність контактної фази коагуляції, обчислюється емпірично, зіставленням А0-А1/Т1. Показник, що характеризує інтенсивність КККК - реакції крові, протромбінової активності, агрегаційну активність тромбоцитів та інших клітин крові (Ф0).

У процесі протеолітичного, полімеризаційного і стабілізаційного етапів ІІ-ІІІ згортання крові змінюється її фізико-хімічний стан, наслідком чого є перетворення в'язко-пластичної рідини в в'язко-пружну. На графіку початок процесу відповідає ділянці «К» (tz-t1), названому «Константа-тромбін» - часовий показник тромбінової активності.

«К» визначається як час, що минув від кінця періоду реакції (t) до збільшення значень амплітуди (ПКГ) на 100 відносних одиниць від рівня мінімального значення амплітуди (А) за період реакції «г». «К» - основний показник, що характеризує час початку утворення згустку, залежить від концентрації утворення тромбіну, антитромбінової потенціалу крові, концентрації і функціональної повноцінності фібриногену, чинників протромбінного комплексу.

Додатковий показник КТА - виявляється емпірично, відповідає  $tg \alpha = 100 / K$ . Характеризує швидкість наростання тромбіноутворення, інтенсивність протеолітичного етапу утворення згустку.

«А3» - показник, що характеризує агрегатний стан крові на етапі початку процесу полімеризації згустку (закінчення протеолітичного етапу). На ПКГ «А3» визначається зміною нахилу кута кривої на ( $> 50^\circ$ ) «t3» - (ТСК) - час досягнення «А3».

«ІКД» - (А3-А0) / ТСК - інтенсивність коагуляційного драйву - показник, що характеризує інтегративний вплив про- й антикоагуляційних систем на процес (швидкість) утворення згустку (I + II + III ф) (поліпептидна формула) ( $\alpha, \beta, \gamma$ ) 2 (ФМК).

«А4» - показник, що характеризує агрегатний стан крові за 10 хв. після досягнення величини «А3».

«ІПЗ» - інтенсивність полімеризації згустку, визначається як  $tg \beta = (A4-A3) / (t4 = 10xh)$  - показник, що характеризує швидкість з'єднання мономерних молекул «бік-в-бік», «кінець-в-кінець» формує мережу фібрину з пептидною формулою ( $\alpha, \beta, \gamma$ ) n (Ф-П).

«А5» - показник, що відображає агрегатний стан крові в заключному, стабілізаційному етапі тромбозування. Відображає завершення гемостаза утворенням ковалентних зв'язків під дією XIII ф.а., Характеризує структурні реологічні властивості згустку (в'язкість, щільність, пластичність). «Т» - час формування Ф-Т-С згустку (константа тотального часу згортання крові).

«ІТС» - щільність фібрин-тромбоцитарної структури згустку. Визначається емпірично (А5-А1) / (Т5-Т1). Показник характеризує інтегративну взаємодію всіх компонентів, що беруть участь в утворенні згустку, поперечношнитого фібрину («с» фібриногену, активного XIII ф, концентрація і функціональна активність тромбоцитів). ІРЛЗ - інтенсивність реакції і лізису згустку. Показник, що характеризує спонтанний лізис згустку. Відображає інтенсивність неперервного процесу гемокоагуляції (НПГ), стан плазмінової активності, кількість структурованого в згусток плазміногену, ступінь лабільності активаторів плазміногену (тканинного, урокіназного, калькреїні, ХІа,  $\alpha$ ХІІа)

Метод низькочастотної п'єзоелектричної гемовіскозиметрії (НПГВ) дає можливість здійснити регенерацію всього процесу гемокоагуляції з моменту контакту крові з чужорідною поверхнею (голка-шприц-кювета) до закінчення тромбозування - ретракція, лізис-поперечношнитий фібрин. АРП-01-М «Меднорд» - максимально адаптований до повсякденної клінічної практики, і програма «Х-Гемо-3» дає можливість в режимі реального часу стежити за станом системи гемостаза. Інформаційна комп'ютерна система «ІКС гемо-3» призначена для автоматизації обробки медико-діагностичної інформації по пацієнтам, які пройшли дослідження системи гемостаза (згортання і фібринолітичної систем) на Апараті АРП-01М «Меднорд».

Динаміку стану системи гемостаза у всіх хворих з МЖ було оцінено за допомогою НПГВ: її початковий стан, безпосередньо перед операцією та на першу, другу та третю добу після оперативного втручання.

**Обговорення та результати.** Лікування механічної жовтяниці включало оперативні втручання - лікувальні ендоскопічні та лапаротомні втручання на жовчаних протоках, спрямовані на відновлення жовчовідтоку і ліквідація білярної гіпертензії, реологічно активну, антикоагулянтну, спазмолітичну, антиоксидантну, гепатопротективну, антибактеріальну, інфузійну терапію. У хворих з МЖ на тлі активації судинно - тромбоцитарної ланки гемостаза відзначається суттєва структурна (збільшення амплітуди показника МА НПГВ) і хронометрична (подовження ІКК, ІКД та КТА НПГВ) гіперкоагуляція з підвищеною генерацією тромбіну (збільшення показника тромбінової



активності А0, ІКК НПГВ) та пригнічення фібринолітичної активності крові (ІРЛЗ). Результати досліджень представляють групу хворих з МЖ як модель, при якій мають місце виражені розлади агрегатного стану крові, де гіперкоагуляція домінує над антикоагулянтним потенціалом. Після проведення функціональної проби у хворих з МЖ, зазначені порушення в системі гемостазу ще більше прогресують: підвищується агрегація тромбоцитів, посилюється робота прокоагулянтної ланки, зростає пригнічення антикоагулянтної системи та фібринолізу.

Безпосередньо перед оперативним лікуванням хворих з МЖ динаміка стану системи гемостазу, за даними НПГВ, не спостерігалась. Динаміка стану системи гемостазу у хворих з МЖ у хворих приведена у таблиці 1. Згідно цими даними, стан системи гемостазу у хворих з МЖ безпосередньо перед операцією, характеризується майже відсутніми змінами гемокоагуляційного потенціалу у всіх його складових компонентах, порівняно з показниками цієї ж групи на початку лікування. У первинній ланці гемостазу зберігаються порушення агрегації тромбоцитів. За даними НПГВ виявлено статистично достовірне відхилення від норми показників А0, R(t1) та ІКК, які характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів. Так, показник ІКК у хворих з МЖ перед операцією склав – 141,79±2,21, що достовірно (p <0,001) перевищує показник норми на 68,19%. Початковий показник агрегатного стану крові А0 перед операцією склав 431,06±25,02 відн. од., що достовірно (p <0,001) склало 93,95% підвищення в порівнянні з нормою. Час контактної фази коагуляції R(t1), знизився до 1,68±0,18 хв, що є укороченням показника на 28,81 %(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 з МЖ перед операцією у порівнянні з показниками здорових добровольців.

Було проведене порівняння змін у системі гемостазу між показниками НПГВ у динаміці: перед операцією та на початку лікування хворих з МЖ. Так, показник ІКК у хворих з МЖ перед операцією склав – 141,79±2,21, що майже не відрізняє його від показника цієї ж групи на початку лікування. Початковий показник агрегатного стану крові А0 перед операцією склав 431,06±25,02, що не відрізняє його від показника на початку лікування. Час контактної фази коагуляції R(t1) був подовжений у порівнянні з показником на початку лікування на 3,06 % (таблиця 1).

Таблиця 1

Динаміка стану системи гемостазу у хворих з МЖ перед операцією

Показник	Норма		На початку лікування		Безпосередньо перед операцією	
	М	± σ	М	± σ	М	± σ
А0	222,25	15,33	430,56*	24,94	431,06*	25,02
R(t1)	2,36	0,14	1,63*	0,25	1,68*	0,18
ІКК	84,30	1,01	141,31	2,31	141,79*	2,21
КТА	15,22	0,32	31,13*	0,54	30,84**	0,42
ЧЗК(t3)	8,42	0,18	4,60*	0,40	4,62*	0,37
ІКД	21,15	0,60	39,67*	1,07	39,01**	0,94
ІПЗ	14,45	0,42	26,81*	0,66	25,62**	0,61
МА	525,45	30,50	834,54*	55,41	832,57*	50,29
ІРЛЗ	16,45	0,40	8,87*	0,68	9,04*	0,64

Зміни у судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу за методикою НПГВ перед операцією та на початку лікування хворих з МЖ є недостовірними, тобто можна констатувати відсутність істотних змін на фоні збереження порушень в системі гемостазу. Це вказує на продовження порушень перед операцією у клітинній ланці гемостазу цієї групи хворих без динаміки до покращення.

Оцінюючи фібринолітичну активність, ІРЛЗ є зменшенням у порівнянні з нормою на 46,07 %, підвищенням є індекс на 1,91 % у порівнянні з показником на початку лікування (9,04±0,64 – перед операцією проти 8,87±0,68 на початку лікування).

На 1 добу після оперативного втручання у хворих з МЖ з'являється незначна позитивна динаміка стану системи гемостазу за даними НПГВ. Згідно цим даним, стан системи гемостазу у хворих з МЖ на 1 добу після оперативного втручання, характеризується помірними змінами гемокоагуляційного потенціалу у всіх його складових компонентах, порівняно з показниками цієї ж групи перед операцією.

У первинній ланці гемостазу зберігаються порушення агрегації тромбоцитів. За даними НПГВ виявлено статистично достовірне відхилення від норми показників А0, R(t1) та ІКК, які характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів. Динаміка стану системи гемостазу у хворих з МЖ приведена у таблиці 2.

Таблиця 2

Динаміка стану системи гемостазу у хворих з МЖ на 1 добу після оперативного втручання

Показник	Норма		На початку лікування		Перед операцією		На 1 добу після оперативного втручання	
	М	± σ	М	± σ	М	± σ	М	± σ
А0	222,25	15,33	430,56	24,94	431,06*	25,02	406,76	22,45
R(t1)	2,36	0,14	1,63	0,25	1,68*	0,18	1,76	0,22
ІКК	84,30	1,01	141,31	2,31	141,79*	2,21	137,68	2,14
КТА	15,22	0,32	31,13	0,54	30,84**	0,42	29,58	0,45
ЧЗК(t3)	8,42	0,18	4,60	0,40	4,62*	0,37	4,79	0,33

ІКД	21,15	0,60	39,67	1,07	39,01**	0,94	35,61	0,87
ІПЗ	14,45	0,42	26,81	0,66	25,62**	0,61	21,40	0,55
МА	525,45	30,50	834,54	55,41	798,64	46,93	798,64	46,93
ІРЛЗ	16,45	0,40	8,87	0,68	10,12	0,60	10,12	0,60

Що стосується характеристики I та II ланок коагуляції, було відзначено статистично достовірне ( $p < 0,001$ ) зменшення амплітудних та подовження часових показників НІПВ у порівнянні з показниками норми. Отримані наступні дані: збільшення показнику КТА на 94,34 % до  $29,58 \pm 0,45$ ; збільшення показнику ІКД на 68,36 % до  $35,61 \pm 0,87$ ; збільшення ІПЗ на 48,09 % до  $21,40 \pm 0,55$ ; збільшення МА на 51,99 % до  $798,64 \pm 46,93$ , вкорочення ЧЗК(t3) на 43,11 % до  $4,79 \pm 0,33$  хв. Приведені дані свідчать про те, що на 1 добу після оперативного втручання у хворих з МЖ гіперкоагуляція та пригнічення антикоагулянтної системи продовжують домінувати у системі гемокоагуляції. Таким чином, коагуляційна ланка системи гемокоагуляції у хворих з МЖ на 1 добу після оперативного втручання зберігає виражену активацію, що достовірно відрізняє її стан від показників норми ( $p < 0,001$ ), але також ми бачимо достовірну тенденцію до нормалізації, порівнюючи з величиною перед операцією та з величиною на початку лікування. Фібринолітична система достовірно пригнічена на 1 добу після оперативного втручання ( $p < 0,001$ ) порівняно з нормою, але має достовірну позитивну динаміку у порівнянні з величиною перед операцією та на початку лікування ( $p < 0,05$ ). Патогенетична інтенсивна терапія що містить реологічно активну, антикоагулянтну, спазмолітичну, антиоксидантну, гепатопротективну, антибактеріальну, інфузійну терапію та лікувальні ендоскопічні та лапаротомні втручання на БСДПК і жовчних протоках, спрямованні на відновлення желчевідтоку і ліквідацію білярної гіпертензії, призводить до достовірного ( $p < 0,05$ ) позитивного ефекту лікування у коагуляційній ланці системи гемостазу на фоні збереження патологічно високих НІПВ показників згортання, достовірної позитивної динаміки у агрегації тромбоцитів та у фібринолітичній системі ( $p < 0,05$ ). На 2 добу після оперативного втручання хворих з МЖ було зареєстровано продовження тенденції до позитивної динаміки стану системи гемостазу за даними НІПВ.

Таблиця 3

Динаміка стану системи гемостазу у хворих з МЖ на 2 добу після оперативного втручання

Показник	Норма		На початку лікування		На 1 добу після оперативного втручання		На 2 добу після оперативного втручання	
	М	$\pm \sigma$	М	$\pm \sigma$	М	$\pm \sigma$	М	$\pm \sigma$
A0	222,25	15,33	430,56	24,94	406,76	22,45	384,62	$\pm 18,24$
R(t1)	2,36	0,14	1,63	0,25	1,76	0,22	1,72	0,21
ІКК	84,30	1,01	141,31	2,31	137,68	2,14	122,61	2,19
КТА	15,22	0,32	31,13	0,54	29,58	0,45	29,04	0,39
ЧЗК(t3)	8,42	0,18	4,60	0,40	4,79	0,33	5,27	0,31
ІКД	21,15	0,60	39,67	1,07	35,61	0,87	34,29	0,81
ІПЗ	14,45	0,42	26,81	0,66	21,40	0,55	23,60	0,52
МА	525,45	30,50	834,54	55,41	798,64	46,93	758,44	42,84
ІРЛЗ	16,45	0,40	8,87	0,68	10,12	0,60	12,43	0,68

Зміни у коагуляційній ланці гемостазу за методикою НІПВ на 2 та на 1 добу після оперативного втручання у хворих з МЖ є достовірними, можна констатувати зміни протягом періоду з 1 доби по 2 добу після оперативного втручання хворих з МЖ, що мають поступову тенденцію до нормалізації показників у коагуляційній складовій системи гемостазу, на фоні збереження достовірних відхилень у сторону гіперкоагуляції.

Судинно-тромбоцитарна і фібринолітична системи не досягли на 2 добу після оперативного втручання нормальних величин, але продемонстрували тенденцію до зниження ступеню проявів їх порушень ( $p < 0,001$ ).

Стан системи гемостазу у хворих з МЖ на 3 добу після оперативного втручання, характеризується значними змінами гемокоагуляційного потенціалу, порівняно з показниками норми. У первинній ланці гемостазу зберігаються порушення агрегації тромбоцитів.

Таблиця 4

Динаміка стану системи гемостазу у хворих з МЖ на 3 добу після оперативного втручання

Показник	Норма		На початку лікування		На 2 добу після оперативного втручання		На 3 добу після оперативного втручання	
	М	$\pm \sigma$	М	$\pm \sigma$	М	$\pm \sigma$	М	$\pm \sigma$
A0	222,25	15,33	430,56	24,94	384,62	$\pm 18,24$	310,21	17,26
R(t1)	2,36	0,14	1,63	0,25	1,82	0,21	1,92	0,16
ІКК	84,30	1,01	141,31	2,31	122,61	2,19	100,84	1,24

КТА	15,22	0,32	31,13	0,54	29,04	0,39	27,62	0,35
ЧЗК(t3)	8,42	0,18	4,60	0,40	5,27	0,31	6,51	0,24
ІКД	21,15	0,60	39,67	1,07	34,29	0,81	29,71	0,71
ІПЗ	14,45	0,42	26,81	0,66	23,60	0,52	20,31	0,47
МА	525,45	30,50	834,54	55,41	758,44	42,84	684,22	32,48
ІРЛЗ	16,45	0,40	8,87	0,68	12,43	0,68	14,62	0,7

На 3 добу після оперативного втручання були визначені статистично достовірні відмінності між показниками НІПГВ у порівнянні з показниками норми у коагуляційній ланці системи гемостазу (за винятком МА). Отримані наступні дані: показник КТА на 81,47 % перевищив показники норми – 27,62 ±0,35 (p <0,05); показник ІКД на 40,47 % відрізняється від неї у більшу сторону – 29,71 ±0,71; ІПЗ 3 доби має перевагу над показником здорових добровольців на 40,55% , що складає 20,31 ±0,47 (p <0,05); МА статистично відрізняється від показника норми - більше на 30,21% - 684,22 ±32,48; ЧЗК(t3) вкорочений на 22,68% до 6,51 ±0,24 хв. (p <0,05) Приведені дані свідчать про розвиток помірної гіперкоагуляції та пригнічення активності антикоагулянтної системи на 3 добу після оперативного втручання хворих з МЖ.

Проведені дослідження в передопераційному періоді встановили активацію судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу за даними НІПГВ: підвищення показників інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК), початкового показника агрегатного стану крові у час t<sub>0</sub> (A<sub>0</sub>) та показника часу контактної фази коагуляції R(t<sub>1</sub>). Крім того, активувалася плазмозна ланка системи гемостазу про що свідчило підвищення таких амплітудних та хронометричних показників НІПГВ як КТА, ЧЗК, ІКД, ІПС, МА, Т, також спостерігались зміни фібринолітичної активності крові про що свідчив показник ІРЛЗ.

Виявлені у хворих з МЖ генералізована активація процесу згортання й агрегації клітин крові є характерними для І стадії ДВЗ – синдрому – стадії гіперкоагуляції. При хронічному перебігу процесу гіперкоагуляція зберігається тривалий час завдяки компенсаторним механізмам протизгортаючої системи, однак, є небезпечною як в аспекті тромбоемболічних післяопераційних ускладнень, так і в аспекті переходу патологічного процесу в гострий ДВЗ - синдром.

Клінічним підтвердженням отриманих лабораторних даних є кількість випадків наступних ускладнень: тромбоембаргічні ускладнення (ГІМ, ТЕЛА, ПТВ, кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу, гостра кровотеча з виразок шлунку чи ДПК), пневмонії, ниркова недостатність, СПОН, а також строки перебування хворих у стаціонарі та летальність (таблиця 5).

Таблиця 5

Структура ускладнень у хворих з механічною жовтяницею протягом лікування.

Патологія	Хворі
Гострий інфаркт міокарду	4 (6,7%)
ТЕЛА	2 (3,3%)
ПТВ нижніх кінцівок	21 (35%)
Кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу	2 (3,3%)
Гостра кровотеча з виразок шлунку чи ДПК	4 (6,7%)
Пневмонія	3 (5%)
Ниркова недостатність	8 (13,3%)
СПОН	5 (8,3%)

Таким чином, порівняльна оцінка застосованих методів профілактики дозволяє зробити висновок про переважну ефективність диференційного підходу до корекції тромбоембаргічних розладів, в залежності від типу реакції системи гемостазу на пробу з двократною локальною гіпоксією. Практичне застосування комбінованої профілактики післяопераційних тромбоембаргічних ускладнень у хворих з МЖ повинно спиратися на характер і ступінь вихідних розладів системи гемостазу.

#### Висновки

1. Визначення ймовірності внутрішньосудинного тромбоутворення стало більш результативним та достовірним після використання у практиці досліджень методу НІПГВ, який дозволяє оцінити стан всіх ланок системи гемостазу, у тому числі і судинно-тромбоцитарної.
2. Застосування «ішемійної» проби істотно змінює інформативність методу (p ≤ 0,05) і що, найголовніше, дозволяє оцінити реакцію антикоагулянтної системи на моделювання претромбозу.
3. Динаміка гемокоагуляційних порушень у хворих з МЖ, які отримували корекцію розладів у системі гемостазу беміпарином характеризується тенденцією до нормалізації агрегації тромбоцитів - зниженням індексу контактної фази коагуляції на 35,18% (p <0,001), нормалізацією коагуляційної ланки - зниженням індексу коагуляційного драйву на 37,48% (p <0,001) та активацією фібринолізу – підвищенням індексу ретракції та лізису згортка на 96,73% (p <0,001) на протязі перших 3 дб післяопераційного лікування.

#### Список використаної літератури

1. Баркаган З. С, Момот А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М. «Ньюдиа-мед», 2001. 300 с.
2. Баркаган, З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза/З.С. Баркаган, А.П.Момот. -М., 2001. -285 с.
3. Голубцов, В.В. Патогенетические аспекты использования низкомолекулярного гепарина «клексан» в интенсивной терапии геморрагического шока/ В.В. Голубцов // Кубанский научный медицинский вестник. 2001. - № 2. - С. 70-76.
4. Заболотских, И.Б. К вопросу о выборе антитромботического средства / И.Б. Заболотских, С.В. Синьков, В.А. Клевко // Кубанский научный медицинский вестник. 2001. - № 2. - С. 18-30.
5. Клевко, В.А. Эффективность тромбпрофилактики после панкреато-дуоденальной резекции / В.А. Клевко, С.В. Синьков // Кубанский научный медицинский вестник. 2001. - № 2. - С. 93-100.
6. Овечкин, А.М. Тромбоземболіческие осложнения в интенсивной терапии и хирургии: способы решения проблемы (Обзор) / А.М. Овечкин, С.В.Люев // Анестезиология и реаниматология. 2004. - № 1. С. 1-4.
7. Шапошников, С. А. Динамика тромботических осложнений после оперативных вмешательств на органах брюшной полости за 50 лет / С.А. Шапошников // Вестник интенсивной терапии. 2003 г. - №5.-С. 124-125.
8. Галстян Г.М., Воробьев А.И., Емельяненко В.М., Атауллаханов Ф.И., Пантелеев М.А., Баландина А.Н., Сошитова Н.П. [Пространственная динамика гемостаза и тромбоза: теория и практика](#). Тромбоз гемостаз и реология, 2010.-N 4.-С.48-60.
9. Клигуненко Е.Н., Доценко В.В. Система гемостаза и венозный тромбоз. Последствия, профилактика, лечение. Методические рекомендации. — Днепрпетровск, 2008. — С. 46.
10. Martinez-Gonzales J., Vila L., Rodrigues C. Bemiparin: second generation, low-molecular-weight heparin for treatment and prophylaxis of venous thromboembolism // Expert Review of Cardiovascular Therapy. — 2008. — Vol. 6, № 6. — 793-802.

#### Резюме

ЗМІНИ У СИСТЕМІ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ ІЗ ЗЛОЯКІСНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ГЕПАТОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ

Ключові слова: система гемостазу, механічна жовтяниця, пухлини гепатодуоденальної зони.

Метою дослідження було зниження геморагічних ускладнень при оперативному лікуванні хворих з механічною жовтяницею на фоні онкопатології гепатодуоденальної зони. У 60 пацієнтів, разом із основними методикам обстеження, використовували низькочастотну п'єзоелектричну гемовіскозиметрію. Хворі отримували тромбопрофілактику беміпарином 2500 ОД 1 раз на добу протягом тижня, починаючи через 6 годин після оперативного втручання. Використання у практиці досліджень методу низькочастотної п'єзоелектричної гемовіскозиметрії дозволяє оцінити стан всіх ланок системи гемостазу, у тому числі і судинно-тромбоцитарної, що дозволяє знизити кількість тромботичних ускладнень у післяопераційному періоді.

#### ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГЕПАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

**Ключевые слова:** система гемостаза, механическая желтуха, опухоли гепатодуоденальной зоны.

Целью исследования было снижение геморрагических осложнений при оперативном лечении больных с механической желтухой на фоне онкопатологии гепатодуоденальной зоны. У 60 пациентов, наряду с основными методами обследования, была использована низкочастотная пьезоэлектрическая гемовискозиметрия. Больные получали тромبوпрофилактику бемипарином 2500 ЕД 1 раз в сутки в течение недели, начиная через 6 часов после оперативного вмешательства. Использование в практике исследований метода низкочастотной пьезоэлектрической гемовискозиметрии позволяет оценить состояние всех звеньев системы гемостаза, в том числе и сосудисто-тромбоцитарного, что позволяет снизить количество тромботических осложнений в послеоперационном периоде.

#### CHANGES IN THE SYSTEM OF HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH MALIGNANT DISEASES OF THE HEPATODUODENAL ZONE

**Keywords:** system of hemostasis, mechanical jaundice, hepatoduodenal zone tumors.

Aim of the study was a reduction of hemorrhagic complications in surgical treatment of patients with obstructive jaundice on the background of hepatoduodenal zone oncopathology. 60 patients, due to the basic methods, were examined using low-frequency vibration piezoelectric hemoviscosymetry (LVPH). Patients received thromboprophylaxis using bemparine 2500 U1 time per day during the week, starting 6 hours after surgery. Usage of the method of LVPH in practice allows to evaluate the status of all parts of the hemostasis system, including vascular-platelet hemostasis, which makes possible to reduce the number of thrombotic complications in the postoperative period.