

О. О. Тарабрін, В. Г. Дубініна, О. В. Лук'янчук,
Д. Г. Гавриченко, Г. І. Мазуренко, В. А. Бедрега

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО КОРЕКЦІЇ ГЕМОСТАЗУ ПРИ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАННЯХ ІЗ ПРИВОДУ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.14-006.36-005.6-07-089-084

О. А. Тарабрин, В. Г. Дубинина, О. В. Лукьянчук, Д. Г. Гавриченко, А. И.
Мазуренко, В. А. Бедрега

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ ГЕМОСТАЗА ПРИ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ ПО ПОВОДУ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Актуальность. Современные исследования показывают, что постоянная активация свертывания крови является не только фактором риска развития тромбогеморрагического синдрома, но и показателем агрессивности опухоли и плохого прогноза для больных раком шейки матки.

Целью исследования было снижение периоперационной кровопотери у больных с раком шейки матки.

Материалы и методы. Исследованы результаты хирургического лечения 92 гинекологических больных с диагнозом рак шейки матки. Исследования проводились на базе отделений гинекологии и интенсивной терапии КП «Одесская областная клиническая больница» в 2008–2015 гг. Исследуемые были разделены на две группы в зависимости от вида коррекции гемокоагуляционных нарушений. Первую группу составили 44 пациентки, у которых схема комплексной коррекции включала продленную эпидуральную анестезию на уровне L2–L3 7–12 мл 0,5 % бупивакаина и 10 мл 0,5 % бупивакаина в течение первых послеоперационных суток дробно. Антикоагулянтная терапия проводилась низкомолекулярным гепарином бемипарином 3500 МЕ с первых послеоперационных суток и в течение 7 сут. Терапия антифибринолитическими средствами этим больным не проводилась. Вторую группу составили 48 пациенток, у которых схема комплексной коррекции включала продленную эпидуральную анестезию на уровне L2–L3 7–12 мл 0,5 % бупивакаина и 10 мл 0,5 % бупивакаина в течение первых послеоперационных суток дробно. Антикоагулянтная терапия проводилась низкомолекулярным гепарином бемипарином 3500 МЕ с первых послеоперационных суток и в течение 7 сут. Больным данной группы была назначена транексамовая кислота за 30 мин до оперативного вмешательства в дозе 20 мг/кг с последующей инфузией 5 мг/кг в час в течение первых послеоперационных суток.

В результате исследования были получены данные о том, что применение антифибринолитической терапии в виде назначения транексамовой кислоты за 30 мин до оперативного вмешательства в дозе 20 мг/кг с последующей инфузией 5 мг/кг в час в течение первых послеоперационных суток позволяет снизить периоперационную кровопотерю на 29 %. У больных второй группы уровень гемоглобина на вторые послеоперационные сутки был выше на 10 % ($p < 0,05$), кровопотеря — ниже на 29 % ($p < 0,05$), сроки пребывания в стационаре — меньше на 24 % ($p < 0,05$).

Выводы. Использование продленной эпидуральной анестезии, транексамовой кислоты и бемипарина является наиболее целесообразным для уменьшения кровопотери и восстановления резервных возможностей системы гемостаза.

Ключевые слова: рак шейки матки, тромбозы, кровопотеря, фибринолиз.

CURRENT APPROACHES TO CORRECTING HEMOSTASIS IN UTERINE CANCER SURGERY

Actuality. Modern research shows that activation of coagulation is not only a risk factor for thrombohemorrhage syndrome, but can be an indicator of tumor aggressiveness and poor prognosis for patients with cervical cancer.

The aim of the study was to reduce perioperative blood loss in patients with cervical cancer.

Materials and methods. There are examined the results of surgical treatment of 92 patients with a diagnosis of cervical cancer. Research was conducted at the Department of Gynecology and Intensive Therapy of the Odessa Regional Hospital in 2008–2015. The average age of patients was (53.31 ± 5.65) years. Blood clotting system was investigated using low-frequency piezoelectric thromboelastography. Patients were divided into two groups depending on the type of hemocoagulation disorders correction. 44 patients of 1 group received in complex correction epidural anesthesia at the level of L2–L3 7–12 ml of 0.5% bupivacaine and 10 mL of 0.5% bupivacaine in the first postoperative day fractionally. Anticoagulant therapy was bemparin 2500 IU in the first post-operative day and for 7 days after. Antifibrinolytic therapy in these patients has not been evaluated. 48 patients of second group had complex correction which included epidural anesthesia at the level of L2–L3 7–12 ml of 0.5% bupivacaine and 10 mL of 0.5% bupivacaine in the first postoperative day fractionally. Anticoagulant therapy was bemparin 2500 IU in the first post-operative day and for 7 days after. Patients in this group was assigned tranexamic acid for 30 min prior to surgery in a dose of 20 mg/kg, and followed infusion — 5 mg/kg per hour for the first postoperative day. 48 patients of 1 group received in complex correction epidural anesthesia at the level of L2–L3 7–12 ml of 0.5% bupivacaine and 10 mL of 0.5% bupivacaine in the first postoperative day fractionally.

Statistical analysis was provided using the methods of parametric and non-parametric analysis (software Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA).

Results. In the preoperative period in patients with cervical cancer there was found activation of fibrinolysis, increasing of platelet aggregation and hypercoagulability. Patients with cervical cancer had structural and chronometric activation of vascular-platelet hemostasis with an increased generation of thrombin and the activation of the fibrinolytic activity of the blood. The studies proved that the use of antifibrinolytic therapy helped to reduce perioperative blood loss by 29%.

Conclusions. Patients with cervical cancer had changes of the hemostatic system in comparison with the norm state before treatment: hyperaggregation, hypercoagulation and activation of fibrinolysis. Use of epidural anesthesia, tranexamic acid and bemparin is the most appropriate to reduce blood loss and recovery of the hemostatic system capabilities.

Key words: cervical cancer, blood loss, fibrinolysis.

Актуальність

Одним з ускладнень при онкозахворюванні є тромбоемболічні ускладнення. Актуальність проблем, пов'язаних з профілактикою і лікуванням тромбоемболічних ускладнень у онкологічних хворих на періопераційному етапі, зумовлена цілою низкою причин. Ідіопатичний венозний тромбоз може бути першим проявом злоякісної пухлини [1; 2]. Післяопераційний тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок трапляється більш ніж у 60 % онкологічних хворих, що удвічі перевищує аналогічний показник у загальній хірургії, причому тромбоемболія легеневої артерії розвивається в 3 % випадків [3]. Тимчасом сучасні дослідження свідчать, що постійна активація згортання крові є не тільки фактором ризику розвитку тромбоемболічного синдрому, але показником агресивності пухлини і поганого прогнозу для хворих на рак шийки матки [4].

Матеріали та методи дослідження

Досліджено результати хірургічного лікування 92 гінекологічних хворих із діагнозом «рак шийки матки». Дослідження проводили на базі відділень гінекології та інтенсивної терапії КУ «Одеська обласна клінічна лікарня» в 2008–2015 рр.

Середній вік хворих на рак шийки матки становив $(53,31 \pm 5,65)$ року. З-поміж супровідної патології переважали серцево-судинні захворювання: гіпертонічна хвороба — 38,04 % (35 жінок), ішемічна хвороба серця — 34,78 % (32 жінки) і серцева недостатність I–II А ст. — 19,57 % (18 жінок). Значно рідше діагностували гастрит — 5,43 % (5 жінок), жовчнокам'яну хворобу — 3,26 % (3 жінки), хронічний бронхіт — 3,26 % (3 жінки), хронічний панкреатит — 2,17 % (2 жінки), виразкову хворобу — 1,08 % (1 жінка). Також були пацієнтки з ожирінням — 3,26 % (3 жінки), цукровим діабетом — 6,52 % (6 жінок).

Систему згортання крові досліджували за допомогою низькочастотної п'єзоелектричної тромбоеластографії (НПТЕГ) на апаратно-програмному комплексі АРП-01М «Меднорд». Моніторували такі показники: початковий показник агрегатного стану крові (A0), амплітуду контактної фази коагуляції (A1), показник часу контактної фази коагуляції (R (t1)), інтенсивність коагуляційного драйву (ІКД), константу тромбінової активності (КТА), час згортання крові (ЧЗК), інтенсивність полімеризації згустка (ІПЗ), максимальну щільність згустка (МА), інтенсивність ретракції та лізису згустка (ІРЛЗ). Взяття крові виконували до операції, на початку оперативного втручання, після закінчення оперативного втручання і на 1-шу, 2-гу, 3-тю добу після операції. Досліджувані були розподілені на дві групи залежно від виду корекції гемокоагуляційних порушень. Першу групу утворили 44 пацієнтки, схема комплексної корекції яких включала продовжену епідуральну анестезію на рівні L2–L3 7–12 мл 0,5 % бупівакаїну і 10 мл 0,5 % бупівакаїну протягом перших післяопераційних діб дрібно. Антикоагулянтну терапію проводили низькомолекулярним гепарином беміпарином 3500 МО з перших післяопераційних діб і протягом 7 діб. Терапія антифібринолітичними засобами цим хворим не проводилася.

Другу групу утворили 48 пацієнток, схема комплексної корекції яких включала продовжену епідуральну анестезію на рівні L2–L3 7–12 мл 0,5 % бупівакаїну і 10 мл 0,5 % бупівакаїну з першої післяопераційної доби протягом 7 діб. Хворим цієї групи була призначена транексамова кислота за 30 хв до оперативного втручання дозою 20 мг/кг з подальшою інфузією 5 мг/кг на годину протягом перших післяопераційних діб.

Для статистичної обробки використовували методи параметричного і непараметричного аналізу (програма Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США)). Для висновку щодо достовірності відмінностей у разі розподілу, близькому до нормального, застосовували t-критерій Стьюдента, в іншому випадку використовували непараметричний критерій Манна — Уїтні. Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$. Для порівняння ризику розвитку ускладнень застосовували визначення відносно го ризику (RR).

Результати дослідження та їх обговорення

У передопераційному періоді у пацієнток обох груп була виявлена активація судинно-тромбоцитарного компонента гемостазу. Так, показник інтенсивності контактної коагуляції (ІКК) був підвищений у 1-й групі на 46,18 % і в 2-й групі — на 42,79 %, показник A0 підвищений у 1-й групі на 39,63 % і в 2-й групі — на 40,54 %, показник R (t1) скорочений у 1-й групі на 77,38 % і в 2-й групі — на 75,11 % порівняно з нормою. Також на доопераційному етапі змінені показники, що характеризують коагуляційну ланку гемостазу. Щодо норми підвищеними були такі показники: КТА в 1-й групі — на 87,64 % і в 2-й групі — на 82,91 %, ІКД у 1-й групі — на 72,45 % і в 2-й групі — на 70,11 %, ІПЗ у 1-й групі — на 88,58 % і в 2-й групі — на

Стан системи гемостазу у хворих на рак шийки матки до операції, $M \pm m$

Показник	Норма	1-ша група	2-га група
A0, відн. од.	222,25±15,33	310,11±13,12*	312,21±14,33*
R (t1), хв	2,36±0,34	1,09±0,30*	1,01±0,31*
ІКК, відн. од.	84,30±10,91	149,72±9,86*	147,84±8,92*
КТА, відн. од.	15,22±3,46	28,56±3,40*	27,84±3,61*
ЧЗК (t3), хв	8,42±1,68	4,15±1,01*	4,45±1,12*
ІКД, відн. од.	21,15±3,70	36,45±3,26*	35,98±3,42*
ІПЗ, відн. од.	14,45±1,40	27,25±1,29*	24,33±1,42*
МА, відн. од.	525,45±70,50	756,91±56,49*	749,58±55,71*
T, хв	48,50±4,25	24,25±3,90*	25,09±4,10*
ІРЛЗ, %	16,45±1,40	26,84±2,14*	27,62±2,73*

Примітка. * — $p < 0,05$ — відмінності достовірні порівняно з нормою.

72,52 %, МА в 1-й групі — на 44,04 % і в 2-й групі — на 42,65 %. Ці зміни, а також скорочення ЧЗК у 1-й групі на 49,28 % і в 2-й групі — на 52,49 % та часу формування фібрин-тромбоцитарної структури згустка (Т) у 1-й групі — на 49,97 % і в 2-й групі — на 52,73 % щодо норми, свідчать про гіперкоагуляцію. Також виявлена активація фібринолізу — збільшення показника ІРЛЗ у 1-й групі на 63,16 % і в 2-й групі — на 67,91 % щодо норми (табл. 1).

У передопераційному періоді у пацієток з раком шийки матки була виявлена активація фібринолізу на тлі посилення агрегації тромбоцитів і гіперкоагуляції. З одержаних даних зрозуміло, що у хворих на рак шийки матки на тлі активації судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу відзначається незначна структурна (збільшення амплітуди показника МА НПТЕГ) і хронометрична (скорочення ІКК, ІКД, КТА, R (t1) і ЧЗК НПТЕГ) гіперкоагуляція з підвищеною генерацією тромбіну (збільшення показників А0, ІКК НПТЕГ) і активацією фібринолітичної активності крові (ІРЛЗ).

Розвиток епідурального блока і початок операції активізували фібриноліз: у 1-й групі ІРЛЗ збільшилася з $(26,84 \pm 2,14)$ до $(28,61 \pm 1,98)$ %, що становить 7,14 %. У 2-й групі показник ІРЛЗ до оперативного втручання дорівнював $(27,67 \pm 2,73)$ %, а після настання епідурального блока і використання транексамової кислоти — $(12,21 \pm 2,14)$ %, фіксували зниження активності фібринолізу на 55,87 % щодо показника ІРЛЗ до оперативного втручання ($p < 0,05$). Ця величина на 42,67 % менша показника ІРЛЗ після настання епідурального блока у 1-й групі ($p < 0,05$) (рис. 1). Це свід-

Динаміка ІРЛЗ, %

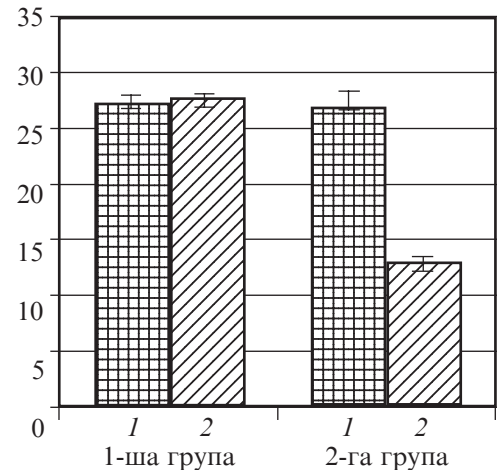


Рис. 1. Динаміка показника інтенсивності ретракції та лізису згустка у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп у відповідь на проведення подовженої епідуральної анестезії: 1 — ІРЛЗ 24 год до оперативного втручання; 2 — після епідурального блока

чило про зниження активності фібринолізу у хворих 2-ї групи на тлі застосування фібринолітиків, незважаючи на активізуючий вплив епідуральної анестезії.

У результаті застосування запропонованої схеми корекції у хворих 2-ї групи, що мають порушення гемостазу у вигляді гіперкоагуляції й активації фібринолізу, вже відразу після початку оперативного втручання відбували зниження показника ІРЛЗ на 55,87 % щодо показника ІРЛЗ до оперативного втручання і зменшення проявів структурної гіперкоагуляції у вигляді позитивної динаміки показників порівняно з доопераційними даними: збільшення КТА на 57,09 %, скорочення ЧЗК на 38,36 %, збільшення ІКД на 51,82 %, збільшення ІПЗ на 46,15 %, збільшення МА на 41,39 %.

Порівняльна динаміка показників НПТЕГ у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп, які відображають коагуляційну ланку, характеризувалася зниженням амплітудних і подовженням часових констант гемокоагуляції на 3-тю добу порівняно з нормою. У хворих 1-ї групи відзначалося збільшення КТА на 18,26 %, ІКД на 8,22 %, ЧЗК (t3) на 7,24 %, ІРЛЗ на 27,11 % порівняно з нормою.

У 2-й групі на 3-тю добу лікування спостерігали зниження КТА на 9,8 %, ІКД на 7,2 %, МА на 11,1 %, ІРЛС на 10,76 % і збільшення ЧЗК (t3) на 10,1 % порівняно з нормою. Наведені дані свідчать про нормалізацію коагуляції на 3-тю добу лікування пацієнтів з раком шийки матки 1-ї та 2-ї груп. Незважаючи на це, залишалася різниця в стані фібринолітичної ланки: у 1-й групі зберігалася активація фібринолізу, показник ІРЛЗ був збільшеним на 27,11 % порівняно з нормою, а в 2-й групі спостерігалася незначне пригнічення фібринолізу, показник ІРЛЗ був зменшеним на 10,76 % порівняно з нормою. Клінічним підтвердженням одержаних лабораторних даних є кількість післяопераційних тромбоембогічних ускладнень, рівень гемоглобіну і величина крововтрати, а також терміни перебування хворих у відділенні інтенсивної терапії. Перебіг післяопераційного періоду у хворих 2-ї групи порівняно з пацієнтами 1-ї групи має більш сприятливий характер: рівень гемоглобіну був достовірно вищим ($p < 0,05$) як відразу після операції (1-ша група — $(85,00 \pm 3,42)$ г/л, 2-га група — $(93,00 \pm 3,21)$ г/л), так і на 1-шу (1-ша група — $(81,00 \pm 3,57)$ г/л, 2-га група — $(91,00 \pm 2,97)$ г/л) і 2-гу (1-ша група — $(82,00 \pm 2,87)$ г/л, 2-га група — $(91,00 \pm 3,02)$ г/л) добу післяопераційного періоду (рис. 2).

Динаміка Нв, г/л

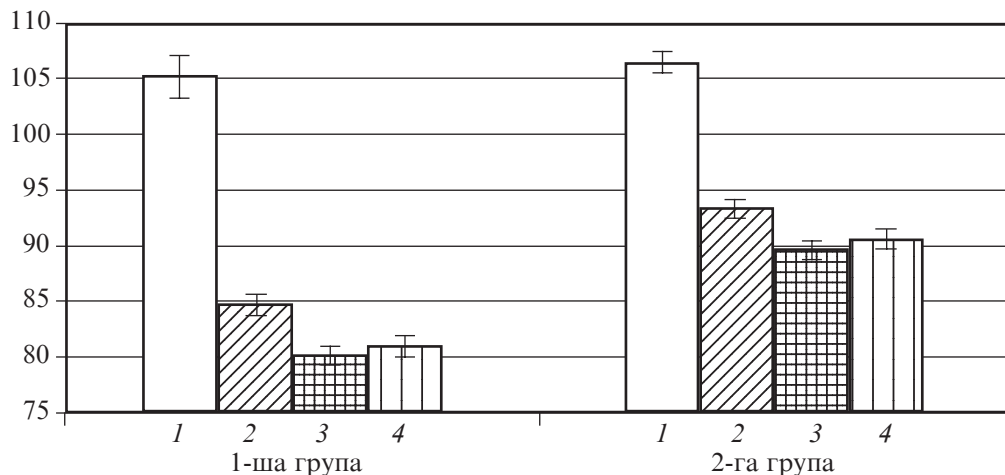


Рис. 2. Динаміка гемоглобіну до, наприкінці операції на 1-шу й 2-гу добу після операції у хворих, прооперованих з приводу раку шийки матки: 1 — Нв до операції; 2 — Нв після оперативного втручання; 3 — 1-ша післяопераційна доба; 4 — 2-га післяопераційна доба

Динаміка крововтрати, мл

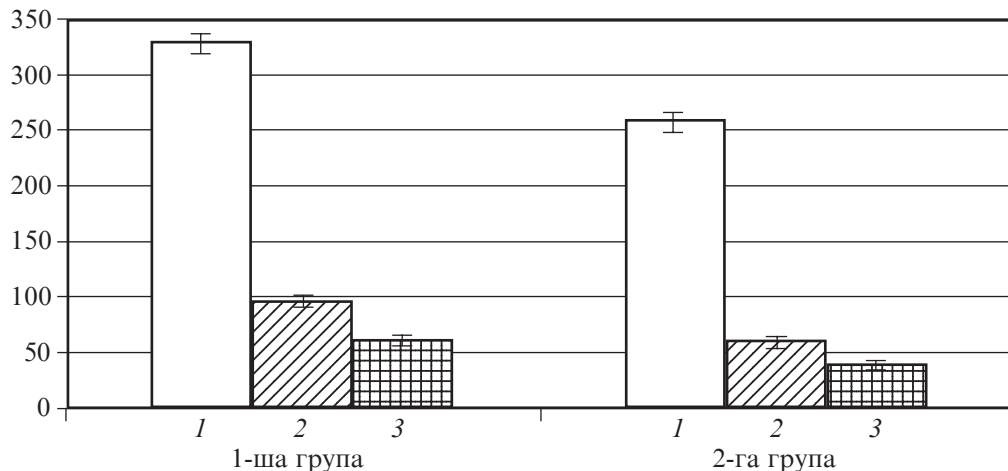


Рис. 3. Об'єм крововтрати в інтра- і післяопераційному періодах у хворих, прооперованих з приводу раку шийки матки: 1 — одразу після оперативного втручання; 2 — 1-ша післяопераційна доба; 3 — 2-га післяопераційна доба

Крововтрата достовірно нижча у хворих 2-ї групи порівняно з 1-ю групою ($p < 0,05$). Відразу після операції крововтрата у хворих 2-ї групи була меншою на 23,37 % порівняно з 1-ю групою, за 1-шу добу післяопераційного періоду крововтрата у хворих 2-ї групи була меншою на 42,85 % порівняно з 1-ю групою і за 2-у добу крововтрата у 2-ї групі була меншою на 41,66 % порівняно з 1-ю групою (рис. 3).

Необхідність переливання препаратів крові в групі хворих, що отримували в складі комплексної корекції транексамову кислоту, була на 9,28 % меншою ($p < 0,05$), ніж у 1-й групі.

Термін перебування у відділенні інтенсивної терапії також у пацієнтів 2-ї групи був достовірно меншим, ніж у 1-й групі (рис. 4).

Тромбози глибоких вен нижніх кінцівок були виявлені на 3-тю–5-ту добу після оперативного втручання у 6 (13,63 %) жінок 1-ї групи. У 4 (8,33 %) жінок 2-ї групи спостерігали тромбози глибоких вен із клінічно безсимптомним перебігом. Частота тромбозів глибоких вен нижніх кінцівок мала тенденцію до зниження з 13,63 до 8,33 %, але це не було статистично достовірним ($p < 0,05$). При порівнянні ризиків виникнення тромбозів глибоких вен нижніх кінцівок було встановлено, що в групі хворих на рак шийки матки, які на періопераційному етапі лікування одержували терапію антифібринолітиками, ризик був нижчим ($RR = 0,6$).

Висновки

1. При дослідженні стану системи гемостазу у хворих на рак шийки матки до

Термін перебування у відділенні інтенсивної терапії, доба

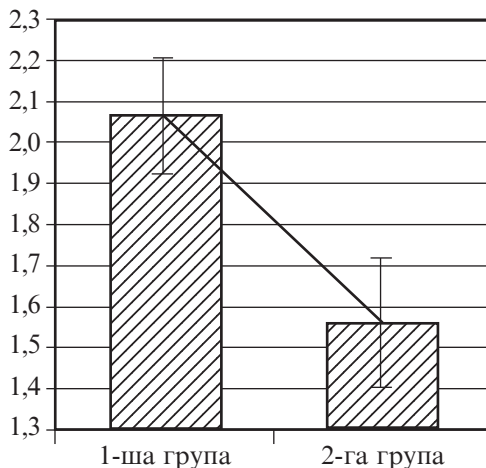


Рис. 4. Термін перебування хворих, прооперованих з приводу раку шийки матки, у відділенні інтенсивної терапії

початку лікування встановлено певні відмінності порівняно з нормою, а саме: гіперагрегація у вигляді збільшення показника інтенсивності контактної фази коагуляції на 76 % ($p < 0,05$), гіперкоагуляція у вигляді зростання показника інтенсивності коагуляційного драйву на 71 % ($p < 0,05$) й активація фібринолізу, збільшення показника інтенсивності ретракції та лізису згустка на 65 % ($p < 0,05$).

2. Установлено, що у пацієнтів з раком шийки матки, які на періопераційному етапі лікування не одержували терапію антифібринолітиками, на 3-й день після оперативного втручання показник інтенсивності контактної фази коагуляції був збільшеним на 24 %, показник інтенсивності коагуляційного драйву був зменшеним на 8 % порівняно з нормою, що свідчило про відновлення стану коагуляційної ланки системи гемостазу. Показник інтенсивності ретракції та лізису згустка, що характеризує стан фібринолізу, був збільшеним на 27 % порівняно з нормою ($p < 0,05$), що свідчило про збереження активації фібринолізу.

3. Установлено, що у хворих на рак шийки матки, які на періопераційному етапі лікування одержували антифібринолітичну терапію, на 3-й день після оперативного втручання показник інтенсивності контактної фази коагуляції був збільшеним на 19 %, показник інтенсивності коагуляційного драйву — на 6 % порівняно з нормою, що свідчило про відновлення стану коагуляційної ланки системи гемостазу. Показник інтенсивності ретракції та лізису згустка, що характеризує стан фібринолізу, був збільшеним на 6 % ($p < 0,05$) порівняно з 1-ю групою, що свідчило про нормалізацію фібринолізу.

4. Використання продовженої епідуральної анестезії, транексамової кислоти і беміпарину є найбільш доцільним для зменшення крововтрати та відновлення резервних можливостей системи гемостазу. У хворих 2-ї групи рівень гемоглобіну на 2-гу післяопераційну добу був вищим на 10 % ($p < 0,05$), крововтрата — нижчою на 29 % ($p < 0,05$), необхідність переливання препаратів крові — меншою на 9,28 % ($p < 0,05$), термін перебування у відділенні інтенсивної терапії — меншим на 24 % ($p < 0,05$).

ЛІТЕРАТУРА

1. Тарабрин О. А. Использование пробы с двукратной локальной гипоксией верхней конечности для определения риска тромбоопасности / О. А. Тарабрин, С. С. Щербаков, Д. Г. Гавриченко // Біль, знеболювання та інтенсивна терапія. – 2010. – № 3. – С. 9–12.
2. Asrani S. K. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma presenting with Budd-Chiari syndrome, right atrial thrombus, and pulmonary emboli / S. K. Asrani, N. F. LaRusso // *Hepatology*. – 2012. – N 55 (3). – P. 977–978.
3. Blaisdell F. W. Causes, prevention, and treatment of intravascular coagulation and disseminated intravascular coagulation / F. W. Blaisdell // *The Journal of trauma and acute care surgery*. – 2012. – N 72 (6). – P. 1719–1722.
4. Дубініна В. Г. Тромбонебезпечність в онкогінекології. Сучасні методи діагностики / В. Г. Дубініна, О. В. Лук'ячук, Д. Г. Гавриченко // *Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія*. – 2013. – № 2. – С. 26–34.

REFERENCES

1. Tarabrin O.A., Shcherbakov S.S., Gavrichenko D.G. Using samples with double local hypoxia of upper limb to determine risk of thrombotic complications. *Bil, znebolelnyya ta intensyivna terapiya* 2010; 3: 9-12.
2. Asrani S.K., LaRusso N.F. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma presenting with Budd-Chiari syndrome, right atrial thrombus, and pulmonary emboli. *Hepatology* 2012; 55 (3): 977-978.
3. Blaisdell F.W. Causes, prevention, and treatment of intravascular coagulation and disseminated intravascular coagulation. *The Journal of trauma and acute care surgery* 2012; 72 (6): 1719-1722.
4. Dubinina V.G., Lukianchuk O.V., Gavrychenko D.G. The risk of thrombosis in gynecological oncology. Modern methods of diagnosis. *Klichna anesteziologya ta intensyivna terapiya* 2013; 2: 26-34.

Надійшла 23.02.2016

Рецензент д-р мед. наук, проф. А. С. Владика