

Міністерство охорони здоров'я України
Одеський національний медичний університет

На правах рукопису

ТУРЕНКО

ОЛЕКСАНДР ВІКТОРОВИЧ

УДК: 618.1-089-06:616.151.5

**РАННЯ ДІАГНОСТИКА ТА КОРЕКЦІЯ ТРОМБОГЕМОРАГІЧНИХ
ПОРУШЕНЬ У ЖІНОК, ЯКИМ ВИКОНАНА ГІСТЕРЕКТОМІЯ З
ПРИВОДУ ПУХЛИН МАТКИ**

14.01.01 - Акушерство та гінекологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Наукові керівники:

Галич Світлана Родіонівна – д.мед.н.,
професор

Тарабрін Олег Олександрович –
д.мед.н., професор

Одеса - 2012

ЗМІСТ

ЗМІСТ	2
СПИСОК УМОВИХ СКОРОЧЕНЬ	4
ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. ЛЕЙОМІОМА МАТКИ. ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНІ УСКЛАДНЕННЯ ТА МОЖЛИВОСТІ ЇХ ПРОФІЛАКТИКИ.	11
1.1. Лейоміома матки як соціальна проблема	11
1.2. Тромбогеморагічні ускладнення при лейоміомах матки	12
1.3. Фактори ризику післяопераційних венозних тромбоемболічних ускладнень у хворих на лейоміому матки.	15
1.4. Роль дисемінованого внутрішньосудинного мікрозгортання крові в патології гемостазу у хворих на лейоміому матки.	18
1.5. Вплив оперативного втручання й анестезії на систему гемостазу.	21
1.6. Методи профілактики післяопераційних тромболітичних ускладнень.	24
1.7. Деякі аспекти консервативного лікування хворих на лейоміому матки.	32
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	35
2.1. Об'єм дослідження.	35
2.2. Клінічна характеристика хворих.	35
2.3. Загальні клініко-лабораторні дослідження.	39
2.4. Методи дослідження системи гемостазу.	40
2.4.1. Низькочастотна п'єзоелектрична тромбоеластографія (НПТЕГ) як метод дослідження системи гемостазу.	42
2.5. Методи профілактики і корекції тромбогеморагічних ускладнень при гістеректомії.	50
2.6. Методи статистичної обробки отриманих результатів.	51

РОЗДІЛ 3. ДІАГНОСТИКА ТРОМБОГЕМОРАГІЧНИХ РОЗЛАДІВ У ХВОРИХ З ПУХЛИНАМИ ЖІНОЧОЇ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ	52
3.1. Кореляційний аналіз показників НПТЕГ з традиційними методами дослідження.	52
3.2. Вплив «ішемічної» проби з 5' інтервалом на стан системи РАСК у здорових добровольців і хворих з пухлинами репродуктивної системи	57
РОЗДІЛ 4. СТАН ЗГОРТАЮЧОЇ, ПРОТИЗГОРТАЮЧОЇ СИСТЕМ ГЕМОСТАЗУ ТА ФІБРИНОЛІЗУ У ХВОРИХ З ПУХЛИНАМИ ЖІНОЧОЇ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ ДО ОПЕРАТИВНОГО ВТРУЧАННЯ.	64
РОЗДІЛ 5. КОМПЛЕКСНА КОРЕКЦІЯ РОЗЛАДІВ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ З ПУХЛИНАМИ ЖІНОЧОЇ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ ПІСЛЯ ОПЕРАТИВНОГО ВТРУЧАННЯ.	72
ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	89
ВИСНОВКИ	101
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	103
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ	104

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- A0 – початковий показник агрегатного стану крові в момент часу t 0.
- A1 – амплітуда контактної фази коагуляції
- Аг Тр – агрегація тромбоцитів
- АПЗ – амплітуда полімеризації згортка
- АЧР – активований час рекальцифікації
- АЧТЧ – активований частковий тромбопластиновий час
- АТІІІ – антитромбін ІІІ
- АГ – артеріальна гіпертензія
- АТ – артеріальний тиск
- ВТФ – взаємодія тромбін - фібриноген
- ДВЗ – дисеміноване внутрішньосудинне згортання
- ЕА – епідуральна анестезія
- ІРП – індекс резерву плазміногену
- ІКД – інтенсивність коагуляційного драйву
- ІКК – інтенсивність контактної фази коагуляції
- ІПЗ – інтенсивність полімеризації згортка
- ІТЗ – інтенсивність тотального згортання крові
- ІРЛЗ – інтенсивність ретракції та лізису згортка
- К-К-К-К реакція - контактно-калікреїн-кініно-каскадна реакція крові
- КТА – константа тромбінової активності
- МА – максимальна щільність згортка
- МДА – малоновий діальдегід
- МНВ – міжнародне нормалізоване відношення
- НМГ – низькомолекулярний гепарин
- НПТЕГ – низькочастотна п'єзоелектрична тромбоеластографія
- ПОЛ – перекисне окислення ліпідів
- ПДФ – продукти деградації фібриногену / фібрину
- ПІ – протромбіновий індекс
- ПЕА – пролонгована епідуральна анестезія

ПСТ - протамінсульфатний тест

РФМК – розчинні фібрин-мономерні комплекси

ТГВ – тромбоз глибоких вен

ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії

ТЕУ – тромбоемболічні ускладнення

ТЧ – тромбіновий час

ТГУ – тромбогеморагічні ускладнення

ФА – фібринолітична активність

ФГ – фібриноген

ЧЗК – час згортання крові

ЧПЗ – час полімеризації згортка

T – час формування фібрин - тромбоцитарної структури згортка

t1 – час контактної фази коагуляції

ВСТУП

Актуальність теми. Пухлини матки відносяться до найпоширеніших гінекологічних захворювань, які зазвичай потребують оперативного лікування. Зокрема до 80 % гінекологічних операцій в сучасній гінекології проводяться за показниками, обумовленими наявністю міоми матки (В.М.Запорожан, 2000, В.В.Камінський, 2002, В.Г.Дубініна, 2004). Хворі, які мають пухлини матки, відносяться до групи ризику тромботичних ускладнень з огляду на особливості патогенезу пухлин та загальний стан здоров'я жінок. Попередніми дослідженнями встановлено, що у пацієток з міомами матки виявляється підвищений (до 94 – 100 %) протромбіновий індекс та гіперфібриногенемія, що свідчить про високий ризик тромботичних ускладнень. Однак найвиразніші тромботичні зміни виявлені у пацієток із злоякісними новоутвореннями матки. Згідно даних літератури, від 15% до 35% онкологічних хворих мають клінічні прояви тромбоемболічних ускладнень, а серед хворих, померлих від раку, частота тромбозу досягає 50 %. Вважається, що патогенез тромботичних ускладнень у хворих на злоякісні новоутворення, полягає у комплексній взаємодії пухлини, самого хворого та системи гемостазу. При цьому доведена активація прокоагулянтної ланки системи гемостазу, зниження антикоагулянтної та фібринолітичної активності, підвищення адгезії та агрегації тромбоцитів (Тарабрін О.А., Тютрін І.І., 1993). Активація базових ланок системи гемостазу призводить до утворення тромбіну і відкладення фібрину навколо пухлинної тканини, який з одного боку є головним фактором розвитку венозних тромбозів, а з іншого зв'язаний з пухлинним ростом та виникненням метастазів (Тарабрін О.О. та співавтори, 2000). Окрім того відомо, що операційний стрес сам по собі є значним чинником тромбоутворення, що маніфестує на 1-3-тю добу післяопераційного періоду, а притаманне пацієткам виснаження компенсаторних резервів організму, призводить до значних кардіодинамічних порушень, що поглиблюють наявні зміни (Тарабрін О.О. та співав., 2000).

Не зважаючи на наявні відомості щодо змін коагуляційних властивостей крові у пацієток із пухлинами матки, дотепер відсутні чіткі клінічні та лабораторні критерії тромбонебезпечності у жінок із пухлинами матки, це не дозволяє

здійснювати їм раціональну перед-, інтра – та післяопераційну профілактику тромбоутворень, що потребує подальшого вивчення зазначеної проблеми.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом планової науково-дослідної теми «Сучасний стан репродуктивного здоров'я населення Одеського регіону та вдосконалення діагностично-лікувальних заходів щодо профілактики материнської та дитячої захворюваності» (№ державної реєстрації 0105U001158). Дисертант є співвиконавцем зазначеної теми.

Мета дослідження - зменшення частоти тромбогеморагічних ускладнень у жінок, яким виконується гістеректомія з приводу пухлин матки, шляхом розробки методів їх ранньої діагностики, комплексної профілактики й корекції на підставі вивчення порушень в системі гемокоагуляції та визначення тромбонебезпечності в періопераційний період.

Для досягнення вказаної мети було визначено і вирішено ряд **завдань**:

1. Здійснити кореляційний аналіз показників НПТЕГ з традиційними методами дослідження та обґрунтувати застосування методу для ранньої діагностики тромбогеморагічних порушень у жінок із пухлинами матки.

2. Визначити стан системи гемостазу у хворих на доброякісні та злоякісні пухлини матки до операції за допомогою методу НПТЕГ.

3. Дослідити резервні можливості системи гемостазу й рівень тромбонебезпечності у хворих на доброякісні та злоякісні пухлини матки в передопераційному періоді, використовуючи пробу із дворазовою локальною гіпоксією верхньої кінцівки.

4. Вивчити динаміку змін у системі гемостазу хворих із доброякісними та злоякісними пухлинами матки після гістеректомії.

5. Розробити патогенетично обґрунтований метод комплексної корекції виявлених порушень гемостазу у хворих на пухлини матки на етапах хірургічного лікування.

6. Встановити ефективність запропонованих методів ранньої діагностики та корекції виявлених порушень гемостазу.

Об'єкт дослідження: система гемостазу в періопераційний період у жінок із пухлинами матки

Предмет дослідження: тромбогеморагічні порушення в періопераційний період у жінок із пухлинами матки

Методи дослідження: загальні клінічні, клініко – лабораторні, біофізичні, гемостазіологічні, морфологічні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів: Вперше за допомогою апаратно-програмного комплексу для кінетичних діагностичних досліджень реологічних властивостей крові прослідковано кінетику тромбоутворення в реальному часі від початкової в'язкості та до лізису згортка крові впродовж 90 хвилин, що дозволило виявити порушення в системі гемостазу у хворих на доброякісні та злоякісні пухлини матки. Здійснено порівняння методів гемовісокзіметрії та тромбоеластографії у пацієток із пухлинами матки, що є підґрунтям для подальшого застосування зазначеного методу у наукових дослідженнях. Запропоновано здійснення проби із дворазовою локальною гіпоксією верхньої кінцівки, яка вперше дозволила оцінити резервні можливості судинно-тромбоцитарного, коагуляційного компонентів гемостазу та фібринолізу у хворих на пухлини матки. Виявлені зміни в системі регуляції агрегатного стану крові у хворих даної категорії на етапах хірургічного лікування (до операції, та у післяопераційному періоді) стали теоретичним підґрунтям для розробки методів профілактики тромбогеморагічних ускладнень у хворих даної групи. Наукова новизна підтверджена 2 патентами України.

Практичне значення отриманих результатів: Доведена можливість та доцільність використання методу НПТЕГ для кінетичних діагностичних досліджень реологічних властивостей крові у практичній гінекології. Запропонована проба із дворазовою локальною гіпоксією верхньої кінцівки з подальшим використанням методики НПТЕГ дозволяє реально оцінити тромбонебезпечність та резервні можливості системи гемостазу у хворих на пухлини матки. Розроблені диференційовані методи тромбопрофілактики дозволили знизити частоту

тромбогеморагічних ускладнень у гінекологічних хворих на пухлини матки на етапах хірургічного лікування.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто проведений патентно-інформаційний пошук, планування та набір клінічного матеріалу. Самостійно здійснені усі оперативні втручання, аналіз і статистична обробка отриманих даних, розроблені та сформульовані основні положення і висновки дисертації.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації оприлюднені на 5 засіданнях Одеського відділення Асоціації акушерів-гінекологів України (2011, 2012); на XIII з'їзді акушерів – гінекологів України з міжнародною участю «Охорона репродуктивного здоров'я. Профілактика материнської та перинатальної захворюваності та смертності» (Одеса, 23 – 26 вересня 2011); на науково – практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання інтенсивної терапії в акушерсько – гінекологічній практиці», другій міжнародній школі гемостазу (Одеса, 17 листопада 2011); на II Україно – Російському Конгресі анестезіологів «Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії» (Одеса, 24 – 26 травня 2012), на Пленумі Асоціації акушерів – гінекологів України (Київ, вересень 2012). Теоретичні положення і практичні рекомендації дисертаційної роботи використовуються у навчальному процесі Одеського національного медичного університету на кафедрі акушерства та гінекології №1: в лекціях для лікарів акушерів-гінекологів, лікарів-інтернів, студентів. Результати досліджень впроваджені у клінічну роботу гінекологічних відділень закладів охорони здоров'я м.Одеси (Одеська обласна клінічна лікарня, обласна клінічна лікарня №2, КУ МКЛ №9; пологовий будинок №1; 411 Військовий шпиталь Південного оперативного командування).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи надруковано 14 наукових праць, з яких 10 - у виданнях, акредитованих ВАК України. Отримані 2 патенти України.

Обсяг і структура дисертації. Текст дисертації викладений на 131 сторінках друкованого тексту, ілюстрований 12 таблицями і 25 рисунками. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, характеристики матеріалів і методів

досліджень, трьох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів, висновків та списку використаних джерел у кількості 261: із яких 116 роботи вітчизняних та 145 – закордонних авторів.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. ЛЕЙОМІОМА МАТКИ У СВІТЛІ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ УСКЛА ДНЕНЬ ТА МОЖЛИВОСТЕЙ ЇХ ПОРОФІЛАКТИКИ.

1.1. Лейоміома матки як соціальна проблема.

За даними масових профілактичних оглядів лейоміома матки зустрічається у 3,2 % жінок у віці старше 30 років, рідко (0,7 – 0,8 %) у більш молодшому році. Після зупинки менструацій лейоміоми, як правило, не розвивається, а навпаки, зменшується чи зовсім зникає. Злоякісні лейоміоми складають не більш 0,5 % усіх лейоміом. Підозра на малігнізацію пухлини виникає при виявленні швидкого росту її, особисто у старечому віці. Можливий розвіток сарком з сполучнотканної тканини пухлини [3, 25, 60, 152, 171, 190, 229] установили, що у хворих на лейоміому матки системи гемостазу коагуляційної системи знаходяться у стані дисбалансу. Це відбувається тому, що хронічна постгеморрагічна анемія у хворих на лейоміому матки призводить до гіпоксії тканин.

Лейоміома матки – явище виняткове, якщо не унікальне [11,30,43,84,147,199]. Будучи основною причиною радикальних операцій на матці в репродуктивному віці, вона дотепер вивчена недостатньо. По вивченню Н.Д. Селезньова (1990) лейоміома матки - доброякісна пухлина з м'язових і сполучнотканних елементів. У зв'язку із цим застосовують термін фіброміома. Г.А. Савицький (1994) описує «лейоміома» й «фіброміому» матки. Перша складається переважно з концентрично розташованих шарів м'язових кліток, друга – з веретеноподібними гладком'язових кліток і тонких або товстих прошарків сполучної тканини [32, 40, 101, 148, 189, 257].

Морфофункціональний стан міометрія при лейоміомі матки характеризується тотальною гіпертрофією м'язових волокон, надлишковим відкладенням фібриноїду навколо артеріол з дезорганізацією в них ендотелиального шару й розширенням венозних судин, що характерно також для вагітності, що протікає із судинними ускладненнями [21, 34, 87, 97, 165, 166, 226].

У структурі гінекологічної захворюваності лейоміома матки посідає друге місце після запальних захворювань жіночих статевих органів. Вона виникає в 20 - 77% жінок у репродуктивному віці [12, 20, 31, 45, 68, 76, 129, 137, 175, 245]. У патогенезі

лейоміоми матки провідну роль грають генетична схильність, порушення обміну статевих гормонів і стрес. Здавна одне з перших місць серед патогенетичних теорій займає вивчення гормональних впливів як основного фактору, що регулює метаболізм в органі-мішені – матці [13, 27, 54, 72, 75, 93, 111, 131, 163, 193, 228, 247, 255].

Велике значення в розвитку лейоміоми матки приділяється естрогенам і прогестерону. Відзначається низький рівень перетворення естрадіола в естрон. Прогестерон не тільки впливає на ступінь клітинної проліферації, але може перешкоджати запрограмованій загибелі кліток у лейоміомі [15, 18, 26, 39, 45, 51, 58, 77, 89, 120, 128, 133, 155, 174, 191, 198, 202, 215, 252].

1.2. Тромбогеморагічні ускладнення.

По даним деяких авторів [17, 41, 48, 56, 67, 98, 121, 124, 150, 168, 203, 205], у хворих з лейоміомою матки гіперестрогенемія призводить до росту фібринового осаду на ендотелії судин. Раннє осадження фібрину на ендотелії при відносній й абсолютній гіперестрогенії не дає вступати в дію великій кількості активаторів фібринолітичної системи, що втримуються в стінці судин, блокуючи тим самим механізми усунення фібрину.

Іншою причиною активації згортання крові при доброякісних пухлинах, тканини які володіють високою тромбoplastичною активністю, є надходження у кровоток тромбoplastичних речовин, які постійно утворюються пухлинними клітинами у значній кількості [42, 49, 86, 91, 106, 126, 157, 160, 175, 196, 217, 243].

При пухлинних поразках жіночих статевих органів різної локалізації система гемостазу змінюється у бік активації [5, 37, 44, 57, 104, 109, 149, 164, 185, 204].

Як відомо, лейоміома матки властива в основному: жінкам перименопаузально віку (45-55 років), у яких виявляються різні порушення в гіпо – таламо –гіпофізарній системі, що обумовлюють ендокринні й метаболічні розлади. Крім того, у перименопаузальному періоді у системі гемостазу відбуваються закономірні вікові зміни: прискорення згортання крові за рахунок активації прокоагулянтної ланки системи гемостазу. Останнє проявляється зменшенням активованого тромбoplastинового часу на 22,2%, активованого часу рекальцифікації на 11%,

структурної і хронометричної гіперкоагуляцією. Знижуються антикоагуляційні властивості крові внаслідок зменшення змісту антитромбіна, що супроводжується підвищенням рівня ПДФ в 2 і більш рази [4, 39, 62, 71, 73, 97, 112, 116, 140, 142, 154, 184, 187, 201].

За даними И.Е. Городнічей (2003), у жінок у період фізіологічно протікає періменопаузі спостерігається слабо виражена активація згортання крові, що проявляється скороченням активованого часу рекальцифікації й активованого часткового тромбoplastинового часу (тобто прискоренням 1-й фази згортання по внутрішньому й зовнішньому шляхах) і інтенсифікацією постійного внутрісудинного згортання крові, збільшенням фібриногенемії й гнобленням фібринолізу. У результаті цих змін у практично здорових жінок у періменопаузальному періоді виникає стан помірної гіперкоагуляції. У зв'язку із цим у клімактеричному періоді підвищується ризик виникнення тромбоемболічних ускладнень, що зв'язано не тільки з ростом коагуляційного потенціалу крові, але й з морфологічними й функціональними змінами судин і гемодінамічними віковими змінами.

Найчастіший симптом лейоміоми матки, а також найчастіше показання до хірургічного лікування цього захворювання - гіперменструальний синдром (маткові кровотечі) з наступної анемізацією хворих на тлі гноблення фібринолітичної системи крові [64, 67, 95, 135, 139, 146, 151, 178, 195, 208, 241, 250, 256].

Причини кровотеч при лейоміомі матки різноманітні. Одне із провідних місць займають зміни скорочувальної здатності м'язової оболонки матки, пов'язані з локалізацією міоматозних вузлів [12, 54, 65, 70, 186, 210, 216, 237, 242, 251]. Іншими причинами кровотеч є виразки поверхні ендометрію і хронічний ендометрит. Кровотеча іноді буває обумовлена місцевими змінами кровообігу в м'язовій оболонці матки, зокрема - розширенням венозних сплетень міо- і ендометрію, що супроводжуються з посиленням артеріального кровообігу, що розвивається при акомодатії судинної мережі до процесів проліферації гладкої мускулатури. Крововтрати супроводжуються у хворих лейоміомою [59, 69, 81, 119, 143, 169, 173, 194, 234] виразною тенденцією до активації системи гемостазу, особливо коли

лейоміома супроводжується анемією. Однак, у міру розвитку анемії у хворих лейоміомою матки гіперкоагуляція, що виникає як компенсаторна реакція на крововтрату, змінюється на гіперкоагуляцію. При важкій анемії порушення гемостазу укладаються у картину, характерну для хронічної форми ДВС [5, 19, 45, 113, 138, 177, 182, 214, 233]. Це пов'язане з тим, що крововтрата - сильний подразник, що викликає у крові ріст рівня катехоламінів, а вони підсилюють агрегацію еритроцитів і виділення з них тромбопластичних факторів [82, 114, 117, 90, 127, 172, 192, 218, 233, 249].

У хворих з різко вираженою анемією знижується в'язкість крові поряд з гіпокоагуляцією, що проявляється подовженням часу хронометричної коагуляції, зниженням щільності згустку, що утворився, крові й, очевидно, що є наслідком ослаблення плазменного й клітинного ланок гемостазу. Гіпокоагуляція спостерігалася у хворих із тривалим плином захворювання, на тлі екстрагенітальної патології (варикозне розширення вен нижніх кінцівок із тромбоемболічними ускладненнями в анамнезі, артеріальна гіпертензія, атеросклероз із поразкою вінцевих артерій серця, ожиріння). Імовірно, гіпокоагуляція пов'язана зі споживанням, що призводить до дефіциту факторів згортання, будучи одним із проявів синдрому ДВС [77, 144, 162, 170, 212, 238, 248].

У хворих на лейоміому матки, яким протягом ряду років проводили неодноразово вишкрібання слизової оболонки матки з приводу маткової кровотечі, зміст фібриногену знижувався, особливо низькими були показники кількості й агрегації тромбоцитів [19, 64, 97, 115, 161, 195].

У хворих лейоміомою матки, що супроводжується матковими кровотечами, виявляються фонові й передракові захворювання ендометрію (залозо-кістозна гіперплазія, поліпи ендометрія, атипова гіперплазія), пухлини яєчників і маткових труб [27, 65, 94, 152, 176, 239], що обумовлює проникнення в локальний кровоток тромбопластинових субстанцій при нерівномірному відторгненні ендометрію, що призводить до локального внутрісудинного згортання крові. Одночасно в матці під впливом тканинних активаторів утвориться плазмін, що лізірує фібринові тромби, що закривають просвіт зяючих судин. При цьому відбувається порушення

внутриматкового гемостазу, що проявляється розвитком кровотечі, зв'язаного зі змінами коагуляційних показників - кількості тромбоцитів, підвищення їхньої агрегації, підвищення коагуляційної активності крові [117, 179, 221].

Багато факторів патогенезу гіперпластичних процесів у матці, а саме гіперестрогенемія [105, 181, 199] порушення балансу синтезу й/або утилізації простогландинів і простагліцинів, аутоімунні антитіла у кровотоці, підвищення утворення вільних радикалів [28, 53, 79, 128, 158], зміна фосфоліпідного складу мембран клітин [139, 209], можуть сприяти посиленій агрегації тромбоцитів. Разом з тим, гіперпластичні процеси в матці часто супроводжуються захворюваннями серцево-судинної системи [105, 232]. Крім того, особливо при тривалому плинні основного захворювання формуються порушення мікро- і макроциркуляції [67, 105, 148], що не може не позначитися на стані гемостазу.

У хворих із гіперпластичними процесами ендометрію знижується кількість недоокислених фосфоліпідів у сироватці крові, що може призвести до зниження антиоксидативної активності плазми крові у хворих з даною патологією [95, 116, 238].

1.3. Фактори ризику післяопераційних венозних тромбоемболічних ускладнень у хворих на лейоміому матки.

Численні клінічні дослідження показали, що до факторів ризику утворення тромбозу відносяться: обсяг виконаного оперативного втручання (хірургічна агресія активізує згортаючи систему крові), тип анестезії (міорелаксанти викликають дилатацію внутрим'язових вен і уповільнення відтоку крові з нижніх кінцівок), тривалість постільного режиму до і після операції, рівень гідратації в наявність запально-септичних ускладнень. Ступінь ризику збільшується з віком, при ожирінні, злоякісних новоутвореннях, ТГВ і ТЕЛА в анамнезі, варикозному розширенні вен, повторних оперативних втручаннях і тромбофілічних станах. Крім зазначених обставин, значну роль може грати супутня – васкулярна патологія.

Для лікування лейоміоми матки, найчастіше при сполученні її з аденоміозом, гіперпластичними процесами ендометрію, широко використовують статеві стероїди (естроген-гестогенні препарати, гестагени, андрогени), які призначають на тривалий

час. За численними даними ці засоби мають виражений вплив, що активує, на гемостаз, викликають тромбоемболічні стани та хронічний ДВС. [81, 116].

Прийом естроген-гестагенних репаратів підвищує частоту венозної тромбоемболії, підвищуючи зміст факторів плазми, фібриногену, розчинного фібрину, знижуючи рівень АТ й активатора фібринолізу [62, 78]. Особливо помітна активація згортання при терапії синтетичними прогестинами у хворих гіперпластичними процесами ендометрію на тлі таких екстрагенітальних захворювань, як ожиріння, холецистити, гепатити, гіпертонічна хвороба [26]. Тому найбільше часто венозні тромбози у гінекологічних хворих виникають при лейоміомі матки та раку ендометрію [53].

Проведені Т.П.Шевлюковою (1995) дослідження показали, що у жінок з лейоміомою матки є досить виразні ознаки активації внутрісудинного згортання крові, що досягають ступені ДВС 1-ої стадії: дисоціація показників загальної активності, що згортає (укорочення АВР, подовження АЧТЧ, зниження активності згортання на 2-й хвилині при нормальній максимальній активності, подовження часу досягнення $1/2$ і максимальної активності, що згортає, - Т-1, Т-2, зменшення площі коагулограми). Одночасно виявлялася активація фібринолізу, що, на думку автора, носила вторинний характер, пов'язаний із прискоренням фібрину, зниження числа тромбоцитів, зниження перекісної стійкості еритроцитів й їхньої здатності до деформації.

Установлено, що при лейоміомі матки розвивається синдром підвищеної в'язкості крові, що виявляє на рівні ураженого органу (в'язкість крові в його судинах вище, ніж у ліктвовій вені, майже в 2 рази перевищуючи норму) [69, 129, 154].

Мікроциркуляторні та геморрагічні порушення, що призводять до тромбовинекнення, реалізуються, насамперед, через необоротну (патологічну) агрегацію еритроцитів на рівні венул [79, 111, 185]. Виникають істотні відхилення від нормальних значень показників агрегації тромбоцитів і в'язкоеластичних властивостей еритроцитів - їхня деформація й агрегація. При цьому агрегацій на активність тромбоцитів у судинах матки перевищує таку у крові з ліктвової вени. У хворих лейоміомою матки виявлене значне зниження деформованності, швидкості

агрегації еритроцитів у крові судин матки, що може бути зв'язано зокрема з підвищенням їхньої ригідності й може з'явитися однією із причин кровоточивості при лейоміомі матки [15, 38, 96, 94].

Аналіз даних літератури дозволяє укласти, що у хворих на лейоміому матки активований тромбоцитарний і коагуляційних компоненти гемостазу. Активація обумовлена як зміною гормонального фоні (перевага естрогенів), так і посиленням надходженням у кровоток тромбопластичних агентів з пухлинної тканини, а також супутніми зрушеннями біохімічного складу крові, що змінюють її в'язкість і гемодінаміку. Істотні в розвитку тромбгеморрагічних ускладнень і зміни функціональних властивостей тромбоцитів.

Активація коагуляційного й клітинного ланок гемостазу підсилюється при гіперменструальному синдромі, що супроводжує лейоміомі матки, досягаючи в цих випадках ступеня, розглянутої як дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові [8, 79, 122, 183].

Звичайно виділяють три ступені ризику післяопераційних тромбоемболічних ускладнень: низьку, помірну і високу. У роботах останнього років автори підкреслюють, що небезпека післяопераційних тромбоемболічних ускладнень диктує необхідність вживання профілактичних заходів в усіх без винятку хворих. У той же час вибір способу профілактики залежить від ступеня ризику розвитку ТЕУ зі збільшенням числа осіб, оперованих у віці 70 років і більше, з розширенням показань до оперативного лікування, зростає відсоток супутніх захворювань, тому що багато пацієнтів геронтологічного профілю мають кілька хронічних захворювань. У зв'язку з цим супутні захворювання можуть значно прискорити перехід ризику післяопераційних ускладнень у реальність, що чітко виявляється при стресі, особливо операційному [156, 159, 213, 260].

Підвищення артеріального тиску по мірі старіння людини є добре відомим феноменом і багатьма сприймається як закономірне явище. За повідомленнями різних авторів серед хворих на лейоміому матки артеріальна гіпертензія діагностується від 25 – 33,3%. У більшості країн світу підвищення артеріального тиску спостерігається в 15-25% дорослих, а в осіб старше 65 років ці показники

перевищують 50%. Поширеність АГ в Україні за даними офіційної статистики складає 12% дорослого населення, тобто не менш 4.5 млн. чоловік . навіть невелике підвищення АГ представляє істотний ризик для здоров'я. З часів Р.Вірхова добре відомо, що тромбоутворення в живому організмі має місце лише при наявності визначених умов: уповільнення кровообігу, ушкодження судинної стінки і схильність самої крові до згортання. Захворювання, що протікають з порушеннями кровообігу (гемодінаміки), а також захворювання судин поза залежністю від їхньої причини часто супроводжується тромбоутворенням .

Всі перераховані фактори нерівнозначні у формуванні ризику розвитку ТЕУ. Опубліковані статистичні дані показують істотний розкид у визначенні питомої ваги кожного з них, що в значній мірі утрудняє кількісну характеристику ступеня ризику розвитку тромбоемболічних, а виходить, і геморагічних ускладнень у конкретній ситуації у конкретного хворого визначають з урахуванням віку, характеру основного і супутнього захворювань, передбачуваного обсягу хірургічного втручання, а також виразності порушень гемостазу [107,222,253].

1.4. Роль дисемінованого внутрішньосудинного мікрозгортання крові в патології гемостазу у хворих на лейоміому матки.

Дисеміноване внутрішньосудинне мікрозгортання крові – складний патологічний синдром, в основі якого лежить масивне згортання крові, що веде до блокади мікроциркуляції пухкими масами фібрину й агрегатами кліток у життєво важливих органах (легенях, нирках, печінці, надпочечниках і ін.) з розвитком їхньої дисфункції, споживання факторів коагуляції, тромбоцитів і інших кліток у численні тромби і згустки крові поряд з активацією фібринолізу і нагромадженням у кровообігу продуктів протеолізу, які мають антикоагулянтну і токсичну дію на стінки капілярів, приводять до значного споживання цих компонентів у циркулюючій крові. У зв'язку з цим кров може частково або цілком утратити здатність до згортання. В результаті зазначених порушень у кінцевій фазі процесу може розвинути важкий геморагічний синдром, який найчастіше має характер «нестримної» кровоточивості. Таким чином, виникає парадоксальна ситуація – співіснування двох зовні протилежних, а насправді пата генетично тісно пов'язаних

між собою явищ – множинного мікротромбоутворювання і прогресуючої кровоточивості. Синдром неспецифічний і універсальний, оскільки виникає при найрізноманітніших захворюваннях [19, 35, 49, 69, 118, 179].

Загальноприйнятої класифікації ДВЗ – синдрому поки немає. Однак можна виділити наступні основні принципи класифікації. За перебігом – гостре, підгостре, хронічне, рецидивуюче, блискавичне і латентне. за формою – некомпенсована, субкомпенсована, компенсована, «зверх компенсована», а також генералізована і переважно локальна (органна). По етіології – септичний, акушерський, травматичний, імунокомплексний і т.п. Крім цього, виділяють стадії, або фази ДВЗ – синдрому: I – гіперкоагуляції, II – норма коагуляції, III – гіпокоагуляції, IV – ісход.

Істотне значення з погляду проведення диференційованої патогенично обґрунтованої терапії має виділення клініко-патогеничних варіантів ДВЗ, що мають етіологічні, патогенетичні і клінічні особливості. Серед них можна виділити кілька основних клініко-патогенетичних варіантів :

- 1) виражена активація фібринолізу, перевага його над згортанням крові і клінічна маніфестація геморагічного синдрому;
- 2) депресія фібринолізу на фоні вираженої активації згортання крові з розвитком клінічної симптоматики тромбозів і тромбоемболій;
- 3) гострі дисфункції внутрішніх органів на фоні помірних геморагій при активації згортання крові і виснаженні протизгортаючих механізмів;
- 4) ініціююча активація клітинного гемостазу, секвестрація крові на периферії з блокадою мікро циркуляції, зниженням ОЦК і АТ без ознак істотної крововтрати;
- 5) ініціююча активація системи гемостазу імунними комплексами, криоглобулінами, токсинами з розвитком капілярнопатій, мікроваскулярних тромбогеморагій, некрозів шкіри і т.ін. на фоні незначної кровоточивості.

Як бачимо. при кожному з цих варіантів у клінічній картині домінують свої ведучі прояви (геморагічний синдром, тромбози, емболії і т. ін.), обумовлені особливостями базисної патології, яка викликала ДВЗ, пусковими й іншими патогенетичними механізмами, що необхідно врахувати при проведенні терапії [6,100,102].

В останні роки поряд зі значним поширенням розуміння патогенезу ДВЗ дуже істотно розширилися і можливості його діагностики. Це пов'язано з розробкою і впровадженням у практику методів виявлення молекулярних маркерів внутришньосудинного згортання крові і фібринолізу – розчинних фібрин – мономірних комплексів (РФМК), продуктів деградації фібриногену/фібрину (ПДФ), фібринопептидів А і В, Д – дімеру, комплексів «тромбін – анти тромбін», «плазмін – анти плазмін», а також «свідків» активації судинно – тромбоцитарної ланки гемостазу пластинкового фактора 4 (ТФ-4), β – тромбулоглобуліна, фактора Віллебранда і деяких інших тестів . Використання даних методів дозволило перейти від констатації гіпер- або гіперкоагуляційних зрушень і зниження рівня окремих факторів згортання до більш чіткого лабораторного обґрунтування наявності або відсутності ДВЗ, створило передумови для його точної діагностики, у тому числі розпізнавання стертих і латентних варіантів цього синдрому. Проте в діагностиці ДВЗ залишається багато невирішених питань, причому хронічні варіанти даного синдрому діагностуються значно рідше, ніж зустрічаються в дійсності [55, 118, 240, 244].

Тривалий час основна увага дослідників була зосереджена на вивченні особливостей активації коагуляційних механізмів і розвитку наступного споживання факторів згортання і тромбоцитів. Завдяки цим дослідженням шістдесяті роки стали своєрідним фіналом „класичного” періоду у вивченні ДВЗ (тромбогеморагічного синдрому). Було доведено і наукове обґрунтоване зовні парадоксальне, а в дійсності зв'язане співіснування множини тромбозів і ішемічних ушкоджень органів з одного боку, кровотеч і крововиливів – з іншого. Були також постульовані положення про стадійність перебігу даного синдрому, детально описані його клінічні і патоморфологічні прояви [14, 29, 37].

Клінічна картина ДВЗ – синдрому по набору проявів і ступеню виразності може значно варіювати мультисимптомних, що клінічно маніфестують, до субклінічних, малосимптомних і навіть (на початкових стадіях) клінічно безсимптомних форм. У розгорнутому виді вона може характеризуватися сполученням усіх або більшості ведучих клінічних ознак ДВЗ – кровотичовості,

гострої дисфункції ряду життєво важливих органів, явищ колапсу або шоку, тромбоемболії, мікровоскулярних тромбозів з розвитком інфарктів органів і тканин, у тому числі [38].

Наведені вище дані свідчать про необхідність використання при ДВЗ – синдромі як загальних терапевтичних, заснованих на найбільш істотних закономірностях у його патогенезі, так і часткових, але досить важливих відмінних рисах різних його клініко-патогенетичних варіантів, різних підходів у його лікуванні. Коштовну інформацію може дати паралельне дослідження протизгортаючих факторів і компонентів фібринолізу, особливо у хворих з патогенетично різними варіантами ДВЗ – синдрому, а також при впливі різних методів терапії. Багато авторів вважають, що гепаритотерапія залишається дотепер основним методом патогенетичного лікування і профілактики при всіх видах внутрішньо судинного мікро згортання крові, однак в оцінці її ефективності існує багато протиріч [52, 63, 134, 141].

1.5. Вплив оперативного втручання і анестезії на систему гемостазу.

Фактори, що призводять до виникнення тромбогеморагічних ускладнень можна умовно розділити на обумовлені станом хворого і пов'язані з оперативним втручанням. Оперативні втручання, активуючи систему гемостазу, підвищують ризик розвитку тромботичних ускладнень у післяопераційному періоді. Під час операції на згортаючи, антикоагулянтну і фібринолітичну системи крові впливає насамперед операційна травма, яка викликає загальну пост агресивну реакцію, у тому числі порушення рівноваги в утворенні і розчиненні фібрину. операційна травма змінює гемостаз в результаті звільнення тромбопластина, активаторів плазминогену, порушення судинної стінки і реакції симптоматико-адреналової системи. Природною захисною реакцією організму в цих умовах є компенсаторна гіперкоагуляція. Дослідженнями ряду авторів доведено, що при операції зростають кількість і функціональна активність тромбоцитів, підвищується активність плазмених факторів згортання, збільшується рівень фібриногену і протромбіновий індекс. гіперкоагуляція підсилюється також у зв'язку зі зниженням антитромбінової активності і пригніченням фібринолізу. за даними Bergquist D. (1983) більше

половини глибоких вен виникає під час операції або в перші 24 години, понад 90% - протягом перших 3-х діб. Найчастіше тромбуються глибокі вени гомілки. тромбоз глибоких вен (ТГВ) серйозно підвищує ризик розвитку в майбутньому ТЕЛА, що зводить нанівець успіхи хірургічного лікування. Публікація результатів NCEPOD у Великобританії дозволяє принаймні одержати уявлення про розміри проблеми. за отриманими даними ТЕЛА була причиною 7% усіх летальних ісходів у хірургічних хворих [7, 81, 136, 167].

Система крові тісно зв'язана із ситемою кровообігу, і її зміни під час операції й анестезії оцінюється як зміна об'єму і перерозподіл крові в судинному руслі. оперативне втручання, викликаючи гемодинамічні зрушення в зв'язку з загальним характером впливу на судинну іннервацію, супроводжується зниженням об'єму циркулюючої крові, венозним стазмом, зміною в'язкості крові, що сприяє виникненню ТЕУ. Одним з важливих факторів впливу на гемостаз під час операції є крововтрата. зміни в агрегатному стані крові прямо пропорційні її розмірам. Крововтрата від 5 до 12 мл/кг при вихідних нормальних показниках не викликає серйозних порушень гемостазу [176, 188, 197].

Зміни в системі згортання крові, які виникають у післяопераційному періоді, містять у собі порушення концентрації факторів згортання, зниження концентрації інгібіторів коагуляції, збільшення активності тромбоцитів і уповільнення фібринолізу . Причина цих змін в післяопераційному періоді до кінця не ясна, але більшість авторів схильні вважати основними причинами операційний стрес і біль. Ускладнення оперативного втручання, що порушують ауторегуляцію функцій, приводять до такої стимуляції або виснаження згортаючої, антикоагулянтної і фібринолітичної систем крові, коли настає десеміноване внутрішньо судинне мікро згортання крові з тромбозом і ішемією важливих органів або, навпаки, пригнічення тромбоутворення з розчиненням тромбів, що раніше утворилися, і коагулопатичною кровотечею [5, 206, 227].

Агрегатний стан крові змінюється під впливом анестезії . Що стосується дії самих анестетиків, то під час анестезії на згортання крові впливають не стільки властивості анестетика, скільки ступінь пригнічення або порушення симпатіко-

адреналової активності, тому що катехоламіни підсилюють згортання крові [13, 48, 175, 221].

Епідуральна анестезія (ЕА) і аналгезія знижує прояви гіперкоагуляції і тим самим зменшує частоту тромбозів і тромбоемболій, було доведено, що при, наприклад, ортопедичних втручаннях з використанням регіональної анестезії кількість тромбоемболічних ускладнень у порівнянні із загальним наркозом вірогідно знижується так, за даними Sorenson R. M. et. al. (1992) післяопераційні венозні тромбози у хворих з переломами шийки стегна, оперованих під загальним наркозом, зустрічалися майже в 4 рази частіше, ніж у пацієнтів, оперованих з використанням регіональної (епідуральної або спинальної) анестезії. при цьому об'єм операційної крововтрати був приблизно однаковий в обох групах хворих. Сказане відноситься не тільки до ортопедичних операцій, але взагалі до хірургічних втручань . Наочним прикладом можуть служити реконструктивні операції на судинах нижніх кінцівок, де ризик оперативних втручань, пов'язаних із тромбозом або оклюзією судин при використанні ЕА знижується в дев'ять разів . Цей ефект пояснюють тим, що ЕА збільшує фібринолітичну активність, попереджаючи підвищення в післяопераційному періоді концентрації активатора плазминогену. до того ж попадання місцевих анестетиків у кровообіг під час аналгезії пригнічує агрегацію тромбоцитів. Е.К. Ніколаєв із співавт. (1995) виявив, що судинні ефекти спинальної анестезії, зв'язні із симптоматичною блокадою, поліпшують реологію, капілярний кровообіг і приводять до уповільнення потромбіназо – і тромбоутворення по показниках електрокоагулографії . L.Fleisher (1994) вказує, що симпатична блокада в результаті ЕА подовжувала час згортання крові, блокувала викид катехоламінів при збільшенні активності анти тромбіну III і викиду в кров гепарину [66, 85, 224].

Крім того, ЕА збільшує кровообіг нижніх кінцівок – саме тієї області, яка є найбільш небезпечною з погляду тромбоутворення. Так використання ЕА для післяопераційної аналгезії порівнювалося з внутрішньовенним введенням діаморфіну жінкам після гістеректомії. У групі хворих з ЕА відзначено збільшення кровообігу в судинах гомілки в середньому на 64%; крім того, ЕА підсилювала

фібриноліз, що може бути ще одним важливим фактором профілактики ТГВ. незважаючи на різноманіття досліджень впливу ЕА на ситемну гемостазу, єдиної думки по цій проблемі не склалося. так Вew S.A. (2001). вивчаючи вплив ЕА на фібриноліз і агрегацію тромбоцитів у групі хворих при реконструктивних операціях на судинах нижніх кінцівок, не одержав достовірних розбіжностей показників гемостазу в пацієнтів, оперованих під загальною або сочетаною (загальна плюс епідуральна) анестезією. Цей же автор вважає, що раніше описані позитивні ефекти ЕА на систему гемостазу навряд чи зв'язані з впливом на фібриноліз і агрегацію тромбоцитів [33, 94, 105, 231].

Таким чином, доступні літературні джерела свідчать, що ЕА місцевими анестетиками регулює коагуляцій ний гемостаз шляхом активації декількох механізмів: блокади симпатичної іннервації, зниження гіперкоагуляції і шляхом гіпокоагуляції дії місцевого анестетика, який попав у системний кровообіг, використання ЕА при оперативному лікуванні хворих, безумовно, набагато знижує ризик розвитку післяопераційних ТЕУ. Однак, дотепер залишається неясним чи досить використання інтраопераційної ЕА для запобігання тромбоутворення або необхідно пролонговане знеболювання в ранньому післяопераційному періоді. Також залишається неясним чи є вище перераховані ефекти перевагою регіонарної анестезії або використання регіонарних методів знижує агресивні прояви загального знеболювання, що визначає необхідність подальшого вивчення проблеми [10, 22, 63, 92, 132, 207, 235].

1.6. Методи профілактики післяопераційних тромболітичних ускладнень.

Не буде перебільшенням сказати, що в госпітальних відділеннях будь-якого профілю дуже легко можна знайти пацієнтів з венозними ТЕУ. При цьому клінічно діагностуємі тромбози й емболії найчастіше представляють лише помітну «вершину айсберга», оскільки в ряді випадків венозний тромбоз протікає безсимптомно, або діагностується після виписки хворого зі стаціонару, а статистичні дані враховують, в основному, масивну легеневу емболію, яка призвела до летального результату . Так, S. M. Samama (2002) вважає, що небезпека тромбозу в післяопераційному

періоді існує (поза залежністю від наявності факторів ризику) практично в кожного оперованого хворого, особливо в перший тиждень після операції [91, 125, 236, 261].

Дослідження багатьох клініцистів і наш лікарський досвід свідчить про труднощі розпізнавання післяопераційних тромбоемболій і недостатню ефективність лікування розвинутих ускладнень. Економічні витрати на діагностику і лікування ТЕУ значні і мають стійку тенденцію до збільшення в усім світі. Крім того, необхідно приплюсувати матеріальні і моральні трати від тривалого і не завжди успішного лікування хронічної венозної недостатності і пост емболічної легеневої гіпертензії, інвалідізації хворих, значного зниження їхньої соціальної активності і якості життя. У силу цих обставин проблема профілактики післяопераційних венозних тромбозів нижніх кінцівок і причино зв'язаних з ними ТЕУ набуває особливого значення [223, 254].

З огляду на поліетіологічність тромбогенезу, під профілактикою післяопераційних тромбозів і емболій варто розуміти заходів, спрямованих на нормалізацію гемостазу взагалі і системи регуляції агрегатного стану крові, зокрема відповідно до сучасних уявлень про механізм тромбоутворення профілактика тромбозу і емболій повинна здійснюватися трьома шляхами: уповільненням згортання крові (антикоагулянти), активацією фібринолітичної системи крові (активатори фібринолізу) і гальмуванням адгезивно – агрегаційної активності тромбоцитів (інгібітори функції тромбоцитів). профілактичні заходи повинні бути простими для повсякденного виконання, розумно безпечними і не занадто дорогими для пацієнта. При цьому допускається, що їх надійність не обов'язково повинна гарантувати 100% ступінь ефективності, але їхнє застосування в повному обсязі повинне обумовлювати доказове зниження рівня гострого венозного тромбозу і ТЕЛА у пацієнтів різних рендомізованих груп [10, 83, 129].

Існує безліч методик профілактики. серед них можна виділити методи фізичні (механічні) і фармакологічні. До першої групи відносять різні засоби прискорення венозного кровообігу, які дозволяють усунути один з най важливіх факторів у генезу тромбоутворення – застій крові у венах нижніх кінцівок. Прискоренню венозного відтоку сприяють рання активізація хворих у післяопераційному періоді,

масаж ікр і гімнастичні вправи для ніг, накладення на нижні кінцівки еластичних пов'язок, що здавлюють, інтраопераційна пневматична компресія і електростимуляція м'язів гомілки. Проте, більшість дослідників вважає, що хоча фізичні методи і сприяють поліпшенню венозного кровообігу в нижніх кінцівках, але ефективні вони лише в комплексі зі спеціальним медикаментозним впливом, спрямованим на запобігання внутрішньо судинного тромбоутворення. Це особливо відноситься до хворих з підвищеним ризиком розвитку тромбів. Профілактичну роль можуть зіграти також забезпечення гідратації, використання гемодилуції при поліцитемії, лікування дихальної і циркуляторної недостатності. Фармакологічні засоби, використовувані з метою профілактики ТГВ, включають дезагреганти в основному аспірин, діпіридамола, тиклід, ламифібан і антикоагулянти. До допоміжних засобів, які призначаються для попередження і лікування тромбозів, відносяться засоби, що поліпшують реологічні властивості крові (декстрини, пентоксифілін і ін.). Найбільш патогенічно обґрунтованим вважається своєчасне застосування антикоагулянтів, прямі антикоагулянти представлені звичайними гепарином і низькомолекулярними гепаринами, непрямі – антагоністами вітаміну К – варфарин, неодикумарин, фенілін та ін [27, 47, 110, 145, 186, 199, 229].

У першу чергу варто згадати застосування малих доз гепарину. Профілактика за допомогою цього методу ефективна при операціях з середнім і високим ступенем тромбонебезпеки. Важливою умовою успішного проведення гепаринотерапії є вибір адекватної дози препарату. В даний час майже усі використовувані способи гепарин профілактики післяопераційних тромбозів засновані на підшкірному введенні малих доз гепарину. Вважається, що ефективність гепаринопрофілактики малими дозами досить висока. Численими дослідженнями встановлено, що зниження ТГВ відбувається в середньому на 50%-70% у таких групах хворих, як ортопедичні, урологічні, загально хірургічні. При цьому знижується не тільки кількість ТГВ, але і частота емболії легеневої артерії з загальним зниженням летальності. Вважається, що застосування цього типу профілактики приводить до збереження принаймні 6 життів на кожну 1000 хірургічних хворих різного профілю [2, 158].

У 1975 р. V.V. Kakkar запропонував схему гепарин профілактики ТЕУ, основною відміною якої було застосування антикоагулянту у фіксованій дозі, рівній 5000 од., яка вводиться спочатку за 2 години до операції, потім кожних 12 годин протягом 5-7 післяопераційних днів. практично незмінна під впливом такої дози препарату згортаємість крові робила можливою проведення профілактики без лабораторного контролю. I. L. Rosenberg зі співавт. (1975) збільшили дозу антикоагулянту до 15 000 од. на добу. Пізніше аналогічний режим застосування препарату був запропонований С. Е. Нодельсоном (1985) і іншими авторами. В даний час рекомендована доза звичайного гепарина – 5000 тис. од. підшкірно через 8-12 годин. Вважається, що 8-годинний режим застосування більш ефективний, чим 12-годинний без збільшення побічних ефектів. Дослідження останніх років показали, що НФГ має досить істотні недоліки: низька біодоступність (не перевищує 29% при підшкірному введенні), непередбачений антикоагулянтний ефект, гепариніндуційована тромбоцитопенія. Крім того, для досягнення оптимальної дії гепарину необхідна внутрішньовенна інфузія препарату з підбором доз під контролем активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ), що значно ускладнює лікування і збільшує затрати, знижує якість життя пацієнта. Варто мати на увазі, що при застосуванні НФГ існує підвищений ризик геморагічних ускладнень і гематом. летальність в результаті серйозних кровотеч не змінюється [1, 68, 77, 185, 190, 238, 244].

Існує методика титрування звичайного гепарину з метою підтримки рівня активованого тромбoplastинового часу на 1 – 3 сек. вище норми. Ця методика може бути більш ефективною для профілактики ТГВ, особливо у хворих з високим ризиком, однак на практиці вона більш важка до здійснення, вимагає лабораторного контролю. Комбінація дігідроерготаміна з гепарином має на утилізацію ефекту гепарину, а також підвищення тонуусу гладких мязів судин, що теоретично супроводжується зниженням периферичного застою крові і збільшенням швидкості кровообігу. Однак переваг ця комбінація не надає, крім того, існує реальна небезпека артеріального спазму від дігідроерготаміна [46, 246].

Доказові успіхи профілактики гострого венозного тромбозу і ТЕЛА в клініці в даний час зв'язують із широким використанням низькомолекулярних гепаринів. НМГ – препарати коротко ланцюгових мукополісахаридів з молекулярною масою 4000 – 7000 дальтон. На відміну від нефракційованого, низькомолекулярні гепарини мають антитромботичну дію, переважно інгібіруючи фактор Ха а не Іа. Антитромботична активність гепарину і ступінь впливу препарату на згортання крові залежить від того, які полісахариди входять у його складі гепарини, що мають дуже короткі полісахаридні ланцюги і дуже низьку молекулярну масу, не дають антитромботичного ефекту. Гепарини, що мають полісахаридні ланцюги довжиною більш 18 цукрових одиниць і молекулярну масу більш 5400 дальтон, інгібірують тромбін (фактор Іа), що збільшує небезпеку кровотеч. При довжині полісахаридних ланцюгів від 8 до 18 цукрових одиниць препарати в основному блокують фактор Ха, тобто виявляють антитромботичну активність при мінімальному ризику розвитку кровотечі. Головна перевага НМГ – їх здатність гальмувати згортання крові на більш високий ступіні (на рівні Ха фактора, а не Іа) і не зменшувати утворення тромбіну [108, 259].

У міжнародній клінічній практиці НМГ віддіють перевагу, тому що численні дослідження показали, що ці препарати дають гарний профілактичний ефект, застосовувати їх зручніше, а кількість геморагічних ускладнень менше. В останні роки проведена велика кількість порівняльних досліджень по оцінці ефективності, безпеки і зручності клінічного використання не фракціонованих і низькомолекулярних препаратів гепарину. Установлено, що НМГ мають більшу біодоступність (більш, ніж у 3 рази) при підшкірному введенні, чим НФГ. період напівведення в 2-4 рази більше у НМГ, що сприяє подовженню терміну дії препарату. У зв'язку з цим препарати НМГ можна вводити 2-3 рази на добу. Розходження у фармакокінетиці пояснюють меншою схильністю НМГ зв'язуватися з білками плазми, таким як багатий гістидином глікопротеїн, тромбоцитарний фактор 4, вітронектин, фібронектин, фактор Віллебранда й ін. Таким чином, препарати НФГ виводяться в двох фазах: фазу швидкого насичення, тобто зв'язування з білком, і фазу

ниркового кліренсу. Гепарин ж із низькою молекулярною масою майже цілком виводиться нирками [96, 130, 225].

Препарати НФГ застосовують внутрішньовенно, у виді інфузій, підшкірно, внутрим'язово. НМГ вводять підшкірно, внутрим'язово, а деякі препарати перорально. До переваг гепаринів з низькою молекулярною масою відноситься менша імовірність розвитку тромбоцитопенії. Можливо, у значній мірі з цим пов'язаний той факт, що при використанні НМГ спостерігається менший відсоток геморагічних ускладнень на основі цих закономірностей застосування НМГ не має потреби в такому ретельному лабораторному контролі, як при лікуванні НФГ. Принципове значення має та обставина, що лікування НМГ може бути тривалим і здійснюватися не тільки в стаціонарних, але й в амбулаторних умовах.

В Україні зареєстровані і застосовуються в клінічній практиці такі препарати низькомолекулярних гепаринів, як фраксипарин (надропарин), фраксипарин (дельтепарин), еноксапарин (клексан), цибор (беміпарін), тропарин і ін. Відповідно до думки експертів Адміністрації з харчових продуктів і ліків США (Food and Drug administration) кожен НМГ – це окремий препарат, що має свої характеристики, дозування і побічні ефекти. за повідомленням В.С. Савельєва (1999) у даний час у Росії найбільш часто призначається з цієї групи препаратів клексан фірми „Рон-Пуленк-Рорер” (Франція). Після рекомендованих профілактичних доз цибору анти-Ха активність визначається в плазмі через 24 години після його застосування. Крім того, біодоступність цього препарату в людині перевищує 90%, у той час як для звичайного гепарину вона досягає лише 29%. У профілактичних цілях цілком достатньо однієї підшкірної ін'єкції цибору на добу в дозі 20 мг (помірний ризик тромбоемболічних ускладнень) або 40 мг (високий ризик) [50, 99, 211].

Важливе значення в забезпеченні високої ефективності специфічної профілактики післяопераційних ТЕУ надається часу призначення і тривалості дії здійснення багато клініцистів проводять специфічну профілактику ТЕУ, починаючи з 1-2 дня післяопераційного періоду. Не менш значна кількість клініцистів починають специфічну профілактику тромбозів у доопераційному періоді. Є

відомості про використання антикоагулянтів із профілактичною метою під час операції [24, 59].

У роботах останніх років автори прийшли до односпайної думки, що профілактику варто починати до операції у всіх групах зворих, тому що приблизно в половині випадків ТГВ починає формуватися вже на операційному столі. Перша доза НФГ повинна бути призначена за 2 години до хірургічного втручання. Початок призначення НМГ може бути таким же, або за 12 годин до операції, коли бажано мати «сухе» операційне поле. В ургентній хірургії, а також у випадках небезпеки інтраопераційної кровотечі, гепаринопрофілактика може починатися після завершення хірургічного втручання, але не пізніше ніж через 12 годин. Ряд авторів вважають, що під час операції в таких випадках доцільне використання низькомолекулярних декстринів і засобів прискорення венозного кровообігу. Антикоагулянти після операції варто призначити профілактично протягом не менш 7-10 днів, їхнє застосування необхідне аж до повної мобілізації пацієнта. Профілактичне застосування НФГ і НМГ закінчують без призначення непрямих антикоагулянтів [35, 79, 115, 220, 258].

Скорочення терміну постільного режиму після різних хірургічних втручань – один з діючих способів запобігання венозного застою. З цих позицій анестезіологічне забезпечення операцій і характер самого втручання повинні передбачати можливість активації пацієнта через кілька годин після його завершення. На думку деякого з дослідників одночасне застосування ЕА або спинальної анестезії з іншими профілактичними мірами є, мабуть, одним з досить ефективних способів запобігання післяопераційних ускладнень. Разом з тим такий спосіб не безпечно розвитку спинальної гематоми. От чому в таких випадках необхідно дотримуватись наступних правил: 1) варто відкласти застосування антикоагулянтів при травматичній спинальній/епідуральній пункції; 2) необхідно видалити, якщо можливо, епідуральний катетер до призначення антикоагулянтів; 3) спинальна пункція можлива тільки через 10-12 годин після початкової профілактичної дози НМГ; 4) якщо катетер залишився на місці, його видаляють через 10-12 годин після останньої дози НМГ і за 2 години до наступної; 5) слід бути

обережними при застосуванні не стероїдних протизапальних засобів на фоні використання НМГ і регіонарної анестезії [53, 88].

Іншим варіантом при необхідності тривалого проведення профілактики може бути перехід до застосування непрямих антикоагулянтів (варфарин, неодикумарин, фенілін та ін.). Застосування варфарина супроводжується утворенням неактивних попередників вітаміну К і ряду інших факторів згортання. У ряді досліджень доведено, що цей препарат ефективний у профілактиці ТГВ. рекомендований протромбиновий індекс – у 2-3 рази більше норми. Проблеми застосування очевидні: необхідність лабораторного контролю, крім того, оральне призначення може бути проблематичним у безпосередньо післяопераційному періоді. У той же час у більш віддалений термін при необхідності тривалої профілактики їх призначення цілком виправдане. Питання оптимального терміну профілактики після різних операцій вимагають подальшого вивчення [80, 123, 219].

Використання з профілактичною метою дезагрегантів, зокрема аспірину і дигіпіридамолу, супроводжується зниженням частоти ТГВ і ТЕЛА. Однак аспірин, що досить корисний для запобігання артеріального ре тромбозу, у попередженні розвитку ТГВ значно уступає по ефективності антикоагулянтам і навіть еластичній компресії. Дослідження закордонних авторів з використання препаратів цієї групи не закінчені і деталі використання окремих препаратів будуть опубліковані пізніше.

Поява НМГ у клініці збіглася за часом також з впровадженням інших нових антикоагулянтів прямої дії. Мова йде насамперед про грудин та його похідні, а також синтетичні і пептидні інгібітори тромбіну. зазначені препарати не мають потреби в ендогенних коф факторах, зокрема анти тромбіні III. Однак варто врахувати, що у випадку виникнення небезпеки геморагій, отруєння цими препаратами не так легко лікувати, тому що вони поки не мають специфічних антагоністів. Тим часом ефект гепаринів знімається специфічними антагоністами – протаміну сульфатом, полібреном і ін.. Виходячи з тих переваг, які мають гепарини, пошук нових антикоагулянтів прямої дії активно ведеться серед сульфатированих полімерів. Зокрема, полі сульфати пентозану, дерматану й ін. також застосовується

закордоном у клінічній практиці. Однак вони уступають гепаринам по питомій активності і безпеці застосування [4, 26, 59, 78, 103, 155, 206].

Таким чином, незважаючи на удосконалення оперативної техніки і способів гемостазу, а також широкого спектра профілактичних засобів, кровотечі і тромбоемболії зберігаються в повсякденній урологічній практиці, обтяжують перебіг післяопераційного періоду або є причиною смерті. Профілактичні міри, які застосовуються в дійсний час, не дозволяють у 100% випадків виключити формування тромбозу в глибоких венах нижніх кінцівок. Однак при їх використанні реально мінімізувати частоту тромботичних ускладнень. Призначення превентивних засобів варто співвідносити з реальною оцінкою ризику ТЕУ: чим вище ризик цих ускладнень, тим більш високим повинний бути рівень захисту. Проблема післяопераційних тромбозів і геморагій при гістеректомії заслуговує на пильну увагу з погляду патофізіології тромбогенезу і служить спонукальним мотивом до пошуку більш сучасних фармакологічних препаратів і профілактичних комплексних засобів [16, 22, 86, 200].

Суть неспецифічної профілактики тромбоемболічних ускладнень зводиться до зняття страху перед операцією, регулюванню сну, серцево-судинної діяльності, функції органів подиху, корекції водно-електролітного балансу, стабілізації гемодинаміки [147]. До операції необхідно проводити дослідження коагулограми, виявляти захворювання вен нижніх кінцівок і визначити показання до призначення опорно-еластичних бандажів для нижніх кінцівок, проводити лікування генітальної інфекції [137].

У числі загальних мір, які також можуть зіграти профілактичну роль, варто згадати забезпечення адекватної гідратації, застосування максимально, що щадить техніки, оперативного втручання, лікування дихальної й циркулярної недостатності [136, 157].

Не менш значимо вибір методу анестезіологічного посібника. Маючи на увазі післяопераційні тромбоемболічні ускладнення, переважніше використання регіонарної (спінальної або епідуральної) інтраопераційної анестезії. Її

застосування в 4 рази знижує небезпеку розвитку ТГУ у порівнянні з інкубаційним ендотрахеальним наркозом з міорелаксентами [98].

1.7. Деякі аспекти консервативного лікування хворих на лейоміому матки.

Лейоміома тіла матки відноситься до числа найпоширеніших гінекологічних захворювань, що вимагають оперативного лікування. До 80% операцій проводиться за показниками з боку лейоміоми матки. Протягом багатьох десятиліть основним методом лікування лейоміоми матки була гістеректомія, яка безповоротно призводить до втрати дітородної функції та поглиблення порушень гомеостазу, які вже існують в організмі жінки з лейоміомою. Однак «помолодження» даної патології, зростання в останні десятиріччя серед пацієнток з лейоміомою матки кількість жінок, які бажають зберегти матку та фертильну функцію, обґрунтовують доцільним розвиток органозберігаючих методів лікування лейоміоми матки. Тому сучасний підхід до терапії лейоміоми матки характеризується розвитком новітніх мініінвазивних технологій [9, 92, 142, 221].

Обсяг оперативного втручання може бути різним – консервативна міомектомія, надпівхова ампутація або екстирпація матки. Видалення частини або одного (двох) яєчників проводиться за строгими показниками (частіше киста або кистома яєчника). У рішенні питання про обсяг операції враховується вік хворого, стан шийки матки, яєчників, ендометрію, розташування й величина міоматозних вузлів, репродуктивна функція. Молодим жінкам, що не виконали репродуктивну функцію, проводиться консервативна міомектомія (енукліація, вилущування вузла) [54, 68, 99]. Сучасним доступом є лапароскопічний, а при субмукозній формі міомектомія може бути виконана за допомогою гістерорезектоскопії [57, 79, 106].

Оперативне втручання збільшує наявний комплекс розладів гемостазу при лейоміомі матки. Цьому сприяють травматизація тканин і надходження у кровотоки тромбoplastинового матеріалу, наркоз, переливання консервованої крові. За даними М.В.Лабзіній (2001), при обстеженні хворих лейоміомою матки виявляється підвищений (до 94 - 100%) протромбінний індекс, гіперфібриногенемія, що перевищує в 1,8 разів показник у контрольній групі, активація ПЛІ, що проявляється підвищеним змістом МДА й більше низькою резистентністю еритроцитів у

порівнянні з нормою. У післяопераційному періоді на 1- 3 добу відзначаються ще більш глибокі односпрямовані патологічні зрушення, які є доказом виснаження компенсаторних резервів організму хворих лейоміомою матки, для яких операційний стрес може служити причиною післяопераційних тромбоемболічних і кардіодінамічних порушень [36, 61, 103, 180].

Резюме: Аналіз літератури дозволяє зробити висновок, що незважаючи на численні і різнобічні дослідження в даний час немає чіткого уявлення про вихідний стан системи гемостазу та про характер відповідної реакції системи гемостазу у хворих на лейоміому матки на оперативне втручання і репарацію операційної рани.

У більшості досліджень аналіз результатів зводиться до констатації окремих фактів, реєстрації змін у тій або іншій гуморальній підсистемі. Недостатньо вивчена роль епідуральної анестезії в регуляції агрегатного стану крові при оперативному лікуванні лейоміоми матки. Корекція порушень системи гемостазу проводяться, як правило, емпірично. Застосування антикоагулянтів, антиагрегантів, активність і інгібіторів фібринолізу науково недостатньо обґрунтовані. Принципи профілактики і корекції тромбогеморагічних ускладнень при оперативному лікуванні хворих на лейоміому матки досить чітко не сформульовані до невирішених проблем варто віднести частоту прояву розладів агрегатного стану крові у хворих на лейоміому матки, ступінь взаємного впливу скомпрометованого мікро циркулярного гемостазу й операційного стресу, а також ролі хронічного ДВЗ – синдрому в патогенезі розвитку післяопераційних ускладнень [1, 23, 230].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Об'єм роботи

Здійснено комплексне динамічне дослідження стану системи гемостазу при хірургічному лікуванні 104 гінекологічних хворих. З них 82 пацієнтки мали лейоміому матки, 22 хворих - рак тіла матки. Контрольну групу склали 20 пацієнток, в яких діагностовано безпліддя. Усі хворі були госпіталізовані у гінекологічне відділення КУ «Одеська обласна клінічна лікарня» за період з 2008 – 2011 рр. для проведення планового хірургічного втручання. Діагнози – лейоміоми матки та раку тіла матки були встановлені на підставі комплексного обстеження, що включало загально клінічне та спеціальне гінекологічне дослідження, загально клінічні лабораторні методи визначення стану пацієнток та попереднє фракційне лікувально-діагностичне вишкрібання слизової оболонки матки, ультразвукове дослідження органів малого тазу.

Систему згортання крові досліджено як за допомогою рутинного гемостазіологічного дослідження з використанням методів, які традиційно характеризують основні ланки системи гемостазу. Одночасно застосовувався новий інструментальний діагностичний метод – низькочастотна п'єзоелектрична тромбоеластографія (НПТЕГ). Дослідження проводили до операції й у післяопераційному періоді на 1,3,7,14, 21 добу.

Для порівняння результатів аналогічні дослідження системи гемостазу були проведені у 20 жінок контрольної групи (здорові). Отримані дані були піддані статистичному аналізу відповідно до правил варіаційної статистики. У математичній машинній обробці зазначених репрезентативних груп використовували регресійний і кореляційний аналіз.

2.2. Клінічна характеристика хворих, що спостерігалися

Середній вік обстежених пацієнток становив $45,2 \pm 8,6$ років, при цьому 70 пацієнток (85 %) були пізнього репродуктивного віку (35-49 років), старше 50-ти років (50-69 роки) – 12 жінок (15 %). Розподіл обстежених пацієнток за віком проілюстровано на графіку (рис.1.1).

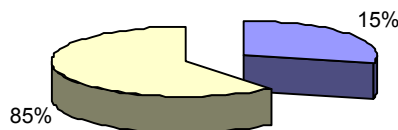


Рис.1. 1. Розподіл обстежених пацієнок основної групи (лейоміома матки) за віком

Із загальної кількості пацієнок, які мали лейоміому матки (всього 82 хворі), у 8 пацієнок (10%) діагностовано субмукозну лейоміому матки; у 37 пацієнок (45 %) виявили субсерозну лейоміому матки, у 33 жінок (40 %) - інтрамуральну лейоміому матки, ще 4 жінки (5 %) мали аденоміоз.

Переважає більшість пацієнок були мешканками села (66 жінок – 80%) і лише 16 жінок (20 %) мешкали у містах. Зазначений розподіл найвірогідніше обумовлений переважною госпіталізацією мешканок сільської місцевості до обласного лікувального закладу третього рівня акредитації, а не свідчив про особливості захворюваності на лейоміому матки у регіоні.

Середня тривалість захворювання складала $18,8 \pm 2,4$ місяців.

Особливості гінекологічного анамнезу обстежених жінок свідчать про те, що середній вік встановлення менархе у обстежених жінок склав – $12,9 \pm 2,1$ років. В усіх пацієнок, які мали лейоміому менархе настало своєчасно у віці від 11 до 14-ти років. З них у 12 жінок менархе з'явилося у віці 14 років (15%), у 54 жінок (65%) - у віці 13 років, у 12 пацієнок (15 %) – у 12 років, та ще у 4 жінок (5 %) – в 11 років. В жодному випадку не було раннього (до 11-ти років) чи пізнього (після 14 років) менархе, чи первинної аменореї.

Типовими скаргами під час госпіталізації до гінекологічного відділення пацієнок, які мали лейоміому матки були біль (62 пацієнтки – 75 %) та кровотеча (45 пацієнок – 55 %). У 25 пацієнок фахівці відзначили швидкий ріст пухлини (30 %).

У 15 % пацієнок (12 випадків) лейоміома поєднувалась із патологією яєчників.

У більшості з обстежених жінок, які хворіли на лейоміому матки виявлена екстрагенітальна патологія (45 пацієнок – 55 %). Структура соматичних

захворювань була представлена переважно серцево-судинною патологією, серед якої маніфестувала гіпертонічна хвороба – (37 жінок - 45 %) та міокардіодистрофія (8 жінок – 10 %). Друге місце в структурі екстрагенітальних захворювань жінок із лейоміомами матки належить захворюванням системи травлення (хронічний панкреатит+виразкова хвороба дванадцятипалого кишківнику – 4 жінки – 5 %). Ще 4 пацієнтки (5 %) мали пупкову килу, 1 жінка (1%) хворіла на епілепсію. Клінічні прояви варикозної хвороби відмічені лише у 8 жінок (10 %). У стількох же мала місце хронічна анемія внаслідок тривалих маткових кровотеч (8 жінок – 10 %).

Кольпіти діагностовано у 8 обстежених жінок (10 %)

Переважній кількості пацієнток `здійснено видалення матки у обсязі над піхвової ампутації без додатків (70 жінок – 85%), решті - екстирпацію матки з додатками (12 жінок – 15%).

Серед пацієнток, в яких було діагностовано рак тіла матки (22 жінки), переважали пацієнтки похилого віку (рис.1.2). Середній вік пацієнток цієї групи склав $56 \pm 4,3$ років ($p < 0,05$). Пацієнток репродуктивного віку (35-49) років було лише 7 (30 %), старшого віку (50-76 роки) – 15 жінок (70 %).

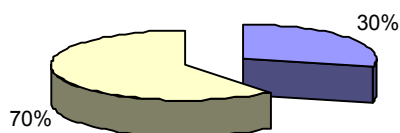


Рис.1.2. Розподіл хворих на рак тіла матки за віком

У цій групі переважали мешканки місті (14 жінок - 65 %), дещо меншим було представництво сільських мешканок (8 жінок - 35%).

Середня тривалість діагностики захворювання була значно меншою. Ніж у попередній групі та склала $6 \pm 2,4$ місяці ($p < 0,05$).

Середній вік встановлення менархе у пацієнток цієї групи не відрізнявся від такого у попередній і склав – $12,9 \pm 1,8$ років. Усі пацієнтки відмітили початок

менструацій у віці від 12 до 14 років (22 пацієнтки – 100 %), у 12 років це було 6 жінок (25 %), у 13 років – 14 жінок (65 %), у 14 років – 2 жінки (10 %).

Патогномонічним проявом раку тіла матки були кровотечі, на які скаржились усі жінки (22 пацієнтки – 100 %). Частою скаргою був і біль (20 жінок – 90 %). Швидкий ріст пухлини відмічався лише в 1 випадку (5 %).

Доопераційне стадіювання раку тіла матки продемонструвало наступну частоту:

Cr corporis uteri St I A склав 65 % від загальної кількості жінок (14 жінок)

Cr corporis uteri St I B склав 20% від загальної кількості жінок (5 жінок)

Cr corporis uteri St II A склав 10 % від загальної кількості жінок (2 жінки)

Cr corporis uteri St III A склав 5% від загальної кількості жінок (1 жінка)

Екстрагенітальна патологія у пацієнток цієї групи була різноманітнішою. Переважала серцево-судинна патологія, серед якої визначалась насамперед гіпертонічна хвороба – 55 % (12 жінок) та ішемічна хвороба серця – 45% (10 жінок), з яких у 2-х мала місце стенокардія (10 %). Значно рідше діагностувався атеросклеротичний кардіосклероз – 5% (1 жінка). Однак у зазначеній групі частіше відмічалась варикозна хвороба – 15% (3 жінки). Лише в цій групі були пацієнтки з ожирінням – 15% (3 жінки), цукровим діабетом – 10% (2 жінки).

Значна частка пацієнток була обтяжена наявністю різноманітних інфекцій, які свідчили про вторинний імунodefіцит. Так, туберкульоз легенів виявлений у 5% (1 жінка), ВІЛ- інфекція – у 5% (1 жінка), папіломавірусна інфекція – у 5% (1 жінка) жінок.

Як видно з наведених даних більшість пацієнтів мали два або більше супутні захворювання. Дана обставина має важливе значення, оскільки важкі супутні захворювання вже самі по собі небезпечні для життя хворої, а майбутня важка операційна травма потребує ретельної передопераційної підготовки і корекції порушених функцій життєво-важливих органів і систем у післяопераційному періоді.

У 100% випадків (22 жінки) усім хворим цієї групи здійснена екстирпація матки з додатками.

Усі хворі, що надійшли на планову гістеректомію, одержували передопераційну підготовку.

Всі оперативні втручання виконувались під епідуральною анестезією.

Контрольна група складалась з 20 пацієнток, які мали безпліддя (первинне чи вторинне).

Вік хворих у середньому склав $24,8 \pm 4,3$ років ($p < 0,001$ при порівнянні із попередніми групами), усі вони перебували в пізньому репродуктивному віці (35-49) років.

Із обстежених жінок мешканками міста виявилось 15 пацієнток (75 %), загальної мешканок села - 5 жінок (25%). Середня тривалість захворювання в цій групі склало $17,3 \pm 8,9$ місяців.

Вік встановлення менархе перебував у межах від 12 до 14 років (20 пацієнток – 100 %).

У 13 жінок (65 %) було діагностовано первинне безпліддя, у 7 жінок (35 %) - вторинне. У 100 % випадків усім жінкам цієї групи здійснювалось втручання - метросальпінгографія.

2.3. Клініко-лабораторні дослідження

Доопераційне обстеження хворих на лейоміому матки полягало у визначенні скарг пацієнток, аналізу анамнестичних даних, системному клінічному обстеженні, бімануальному спеціальному гінекологічному обстеженні.

З інструментальних додаткових методів обстеження застосовувалися: електрокардіографія, ультразвукове дослідження органів малого тазу, фракційне лікувально-діагностичне вишкрібання слизової оболонки стінки матки, доплерівське дуплексне ультразвукове сканування вен нижніх кінцівок.

Лабораторні дослідження включали клінічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, визначення рівня цукру, рівень загального, прямого й непрямого білірубину в сироватці крові за методом Єндрашека, оцінку білкових осадових проб – сулемової та тимолової значення аланін трансамінази й аспартаттрансамінази, сечовини й креатиніну, загального білку та електролітів крові (натрій, калій, хлор). Артеріальний тиск вимірювали за методом Короткова.

2.4. Методи дослідження системи гемостазу

Комплекс методик для обстеження хворих визначався за показником інформативності та простоти виконання методів, можливості їх застосування в умовах установ практичної охорони здоров'я, мінімальної витрати крові на дослідження. Дослідження проводилися в динаміці: до операції перед призначенням курсу терапії, ранком у день операції, на 1,3,7,14 і 21 добу післяопераційного періоду. З огляду на фактор «мозаїчності» судинного русла збір крові для досліджень здійснювався в один і той же час за стандартною методикою з кубітальної вени випробуваних. Усі дослідження здійснювалися за строгим дотриманням прийнятих у коагулографії вимог щодо техніки забору крові, її стабілізації, центрифугування й обробки лабораторного посуду. Годинний інтервал між забором крові та початком дослідження залишався постійною величиною.

Методи дослідження первинного гемостазу:

1. Для оцінки тромбоцитарного компонента гемостазу визначали *кількість тромбоцитів* у периферичній венозній крові методом фазово-контрастного мікроскопіювання поза I. Breher et al. (1958) у камері Горяєва, кількість тромбоцитів у контрольній групі дорівнювала $312,4 \pm 7,1 \cdot 10^9/\text{л}$ ($M \pm m$).

2. *Адгезивно – агрегаційна активність* тромбоцитів досліджувалася за допомогою кількісного фотометричного методу з графічною реєстрацією процесу агрегації по G.V. Born (1962) [16] з використанням аналізатора агрегації тромбоцитів AP 2110. Як індуктор агрегації використовували АДФ компанії „Renal” (Угорщина) у кінцевих концентраціях $10^{-5} - 10^{-6}$ ммоль/л. Дослідження проводилися зі зразком плазми, що містить 200 000 тромбоцитів у мкл. Вивчали наступні показники агрегаторам тромбоцитів:

- латентний період (сек.) – час від моменту додавання агрегуючого агента до початку агрегації тромбоцитів, норма $16,7 \pm 1,1$ сек.;
- час агрегації (відн. од.екстинції) норма $6,1 \pm 0,5$ відн. од. екст.;
- швидкість агрегації (відн. од.екст./хв), норма $1,35 \pm 0,15$ відн. од.екст.

3. Тромбоцитарний фактор 4 (ТФ - 4) – термостабільний компонент тромбоцитів, що нейтралізує гепарин (антигепариновий фактор) визначали за В.Г. Личовим

(1974) ступінь скорочення тромбін – гепаринового часу згортання служить мірилом активності тромбоцитарного фактора 4. Показник у контрольній групі склав $1,1 \pm 0,2$ сек. ($M \pm m$).

Методи дослідження коагуляційного гемостазу:

1. Визначали протромбіновий індекс плазми (по А.Квіку, 1935, у модифікації В.Н. Туголукова (1953). У нашому дослідженні використовувався тромбопластин активністю 17 сек., з обов'язковим контролем його активності на змішаних зразках нормальної плазми. Протромбіновий індекс плазми (ППІ) визначали по формулі: $ППІ \text{ у } \% = A : B \times 100$, де А – протромбіновий час плазми здорової людини, В – протромбіновий час досліджуваної плазми. Показник у контрольній групі склав $90,3 \pm 2,8$ ($M \pm m$).

2. Кількісне визначення фібриногену в плазмі робили вагомим методом по Рутверг Р.А. (1961) . У контрольній групі цей показник склав $2,26 \pm 0,2$ г/л ($M \pm m$).

3. Активованій частковий тромбопластиновий час (АЧТП) по J.Саен зі співавт. (1968). АЧТП – високо стандартизована коагуляцій на проба, чуттєва тільки до плазмених дефектів згортання, особливо до дефіциту XII, XI, IX і VIII факторів, а також до надлишку в плазмі антикоагулянтів. У контрольній групі норма $42,55 \pm 1,2$ сек. ($M \pm m$).

4. Визначали активність *антитромбіну III* по U. Abildgaard зі співавт. (1970) у модифікації К.М. Бишевського 1983. На частку антитромбіну III приходить близько 80% всієї антикоагулянтної активності дефібринованої плазми, у зв'язку з чим визначення має винятково важливе клінічне значення. Показник у нормі дорівнює $103,6 \pm 4,2$ ($M \pm m$).

5. Кінцевий етап згортання оцінювали на підставі визначення тромбінового часу (ТЧ) у секундах по R.M. Biggs, R.G. Macfarlane (1962). Цей тест полягав у визначенні часу згортання під впливом тромбіну цитратної або оксалатної плазми зі стандартизованою на нормальній плазмі активністю, що містить 6 МЕ тромбіну / мл. ТЧ у нормі (контрольна група) дорівнює $27,6 \pm 0,87$ сек. ($M \pm m$).

6. Визначали *ранні продукти деградації фібриногену (ПДФ)* у сироватці по тесту склеювання стафілококів, латексний метод за допомогою готового діагностичного набору „FDP - test” компанії Boehringer Mannheim. Норма $2,0 \pm 0,8$ мкг/мл ($M \pm m$).

7. *Етаноловий тест (ЕТ)* (по Н.С. Godal зі співав., 1971, у модифікації В.Г. Личова, 1975) виконували для визначення розчинних фібринмономерних комплексів РФМК . Показник у контрольній групі $0,2 \pm 0,07$ ($M \pm m$).

8. Протамінсульфатний тест (ПСТ) (по Б.Ліпінські, К.Воровські, 1968) [52]. Тест менш специфічний, чим етаноловий. Але нерідко визначається позитивним тоді, коли і доповнюють один одного. Нормальний показник – $0,24 \pm 0,01$ од. екст.

9. Активність фібрин – стабілізуючого фактора XIII (Ф XIII) визначали за методом Балуди В.П., Жукової Н.П., Руказенкової Ж.Н. (модифікація методу В. Sigg і F.Ducerth, 1965) . Фактор XIII у процесі згортання перетворює розчинний фібрин в остаточній нерозчинній фібрин. Принцип заснований на визначенні розчинення фібрину в розчині кислої щавелево-кислої сечовини при додаванні до реагуючої суміші монойодуксусної кислоти, що частково блокує активність фактора XIII. Час розчинення згустку залежить від активності Ф XIII досліджуваної плазми. Нормальний показник у контрольній групі склав $62,3 \pm 3,8$ сек. ($M \pm m$).

10. Визначали *фібринолітичну активність крові (ФА)* (по Ковальовському Е., Копку М., Невіровському С., 1959) методом осадження в кислому середовищі і при низькій температурі еуглобінової фракції, що містить фактори згортання і фібринолізу (головним чином плазміноген). Отриманий еуглобінований осад розчиняється, фібриноген перетворюється у фібрин. Час від моменту утворення згустку фібрину до його розчинення фібринолітичну активність досліджуваної крові. Норма в контрольній групі – $245,0 \pm 11,7$ хі. ($M \pm m$).

2.4.1. Застосування методу низькочастотної п'єзоелектричної вібраційної гемовіскозіографії для дослідження системи гемостазу

Для визначення хронометричних і амплітудних констант гемокоагуляції ми паралельно застосували метод низькочастотної п'єзоелектричної тромбоеластографії (НПТЕГ) за допомогою аналізатора реологічних властивостей крові портативного АРП – 01 «Меднорд». Аналізатор призначений для клінічних

досліджень агрегатного стану крові, аналізу й інтегративної оцінки гемокоагуляції та фібринолізу. В основі методики лежить реєстрація навіть незначних змін агрегатного стану крові, що відбивають внутрішні процеси, які перебігають у крові при її згортанні і лізису згортку. Протягом усього дослідження будується крива, що відображає процес, розраховуються амплітудні та хронометричні константи, які характеризують основні етапи гемокоагуляції та фібринолізу [128].

Принцип методу. Апарат забезпечує реєстрацію зміни опору досліджуваного середовища коливань голки, закріпленої на п'єзоелектричному датчику (датчики ПЕД) у діапазоні від 0 до (950 ± 50) відносних одиниць, протягом встановленого часу дослідження (хв). Відносна похибка реєстрації не більше від 5%. Робочий об'єм знімної склянки для досліджуваної рідини (кювети) складає 1,5 мл. Температура контрольованої проби крові підтримується в термостаті в інтервалі $37 \pm 0,5$ град. С. Час реєстрації процесів гемокоагуляції, ретракції і спонтанного лізису згустку крові встановлюється користувачем і складає не більше 60 хв. Резонансна частота коливання голки датчика в корпусі на повітрі складає 2670 ± 150 Гц . Комплекс забезпечує виведення на екран комп'ютера графіка зміни опору досліджуваного середовища коливань голки датчика ПЕД, а також наступних показників дослідження:

a_i - поточний показник агрегатного стану крові

t_i - поточний час, хв.

A_0 - початковий показник агрегатного стану крові в момент часу t_0

A_1 - амплітуда контактної фази коагуляції, відн. од.

t_1 - час контактної фази коагуляції, хв

ІКК - інтенсивність контактної фази коагуляції

КТА - константа тромбінової активності

ЧЗК - час згортання крові

ІКД - інтенсивність коагуляційного драйву

ВПЗ - час полімеризації згустку (t_4)

АПЗ - амплітуда полімеризації згустку (A_4)

ІПС - інтенсивність полімеризації згустку

МА - максимальна щільність згустку, відн. од.

Т - час формування фібрин-тромбоцитарної структури згустку, хв

ІТЗ - інтенсивність тотального згортання крові

ІРЛЗ (F) - інтенсивність ретракції та лізису згустку

Конструкція комплексу передбачає використання його в настільному варіанті. Комплекс складається з двох блоків: Блоку Реєстратора (апарата) і персонального комп'ютера (ПК), з'єднаних USB-кабелем.

ПК забезпечує мінімальну необхідну апаратну конфігурацію: Процесор Intel або сумісний ПК з тактовою частотою не нижче 1 ГГц, наявність вбудованої оперативної пам'яті обсягом не менше 512 Мбайт, операційна система від фірми Microsoft (Windows 98, Windows XP, Windows Vista), наявність високошвидкісного порту USB 2.0 для підключення апарата, монітор з мінімальним дозволом 1024 x 600 пікселів, ПО для підключення принтера.

Принцип дії апарата базується на реєстрації зміни опору досліджуваного середовища резонансним коливанням голки-резонатора, закріпленої на п'єзоелектричному елементі й опущеною в кювету з кров'ю пацієнта (досліджуваною рідиною). Однакова частота коливань голки в повітрі та в рідині підтримується автоматично. Корисним сигналом є відмінність амплітуд коливань голки в повітрі та в рідині. Управління електромеханічним трактом здійснює вимірювальна схема апарата, що використовує спеціалізовану комп'ютерну програму «ІКС гемо-3».

Апарат АРП-01М «МЕДНОРД» з базовою версією програми «ІКС» гемо-3» дозволяє отримати запис однієї проби крові (плазми), для чого потрібно рівно 1,5 мл крові. Комплекс допускає роботу з дестабілізованою кров'ю. Забір крові проводиться в безпосередній близькості від апарату. Кров для дослідження береться з великої вени сухою (краще силіконовою) голкою великого діаметру (не менше 1 мм).

Час між забором крові і початком дослідження процесу не повинен перевищувати 5 секунд. Безпосередньо перед забором крові повинен бути накладений джгут, який знімають відразу ж після першої краплі.

Реєстрація процесів гемокоагуляції, ретракції та спонтанного лізису згустку крові здійснюється в реальному масштабі часу з виведенням графіка і показників дослідження на екрані ПК. Інформація про проведені дослідження зберігається в базі даних ПК по даному пацієнтові.

Побудова графіка змін агрегатного стану крові здійснюється в системі координат, де по осі абсцис відображається час дослідження в хвилинах від 0 до 60 (90), а по осі ординат амплітуда у відносних одиницях від 0 до 1000 відн. од. Амплітуда в кожній точці визначається: $A_i = U(x, y)$ де U - напруга з вимірювальної схеми у відносних одиницях.

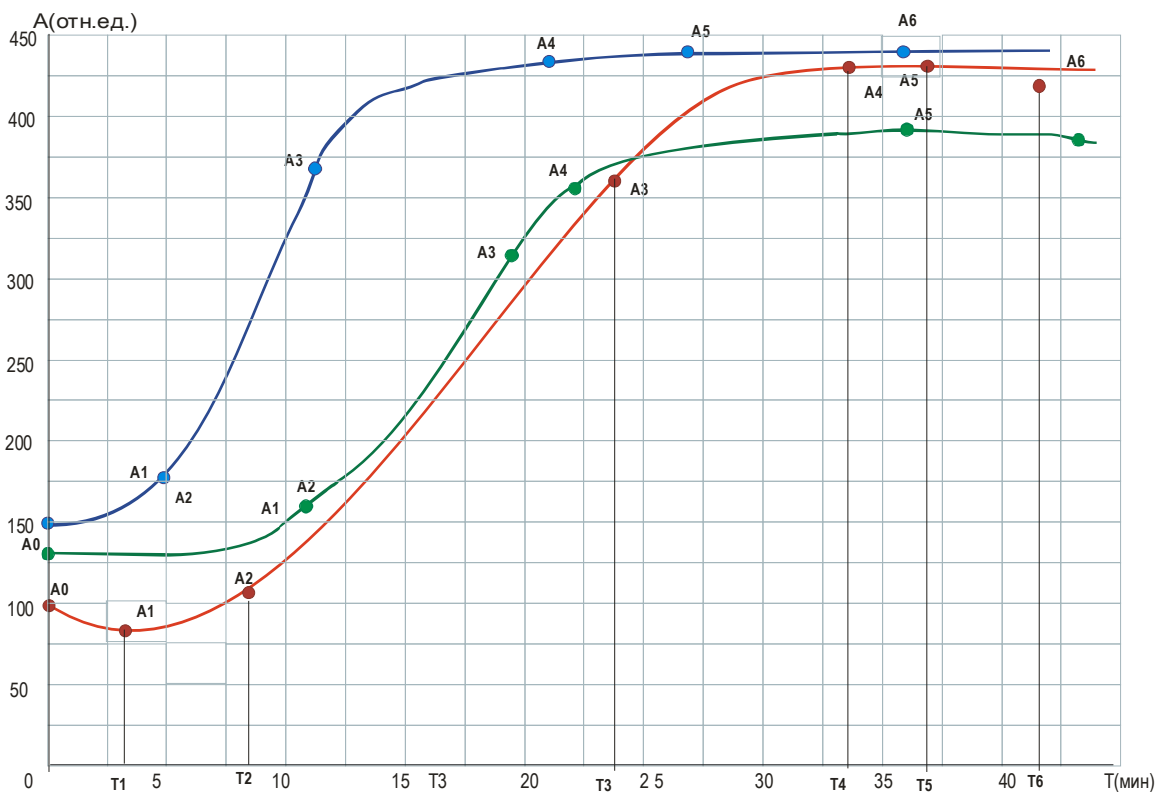


Рисунок 2.4.1.1 - Графіки агрегатного стану крові груп здорових добровольців. (Поточне значення амплітуди- A_i , часу- T_i)

Базовий часовий інтервал для визначення основних (алгоритмічних) точок графіка і розрахунку параметрів дослідження реологічних властивостей крові складає 1 (одну) хвилину.

Основні точки графіка досліджень, що характеризують процес

7.5.1 a_0, t_0 - початкова точка процесу під час запуску дослідження. Від початку дослідження (перші 5-10 хвилин) графіки можуть змінюватися для різних груп пацієнтів різноспрямовано (можуть мати 3 траєкторії):
 А) при $T_i = t_0 + i$ а і більше a_0 де $i = 1, 2, 3, \dots$ (Амплітуда графіка збільшується безперервно від початку дослідження - Графік 1 - синій);
 В) при $T_i = t_0 + i$ а і більше a_0 де $i = 1$ і а і = а і +1 де $i = i + 1$ (Амплітуда графіка збільшується на першій хвилині, потім суттєво не змінюється протягом декількох хвилин, а потім знову починає збільшуватися - Графік 2 - зелений);
 С) при $T_i = t_0 + i$ а і менше a_0 де $i = 1, 2, 3, \dots$ (Амплітуда графіка зменшується на першій хвилині (на початку дослідження), суттєво не змінюється протягом декількох хвилин, а потім починає збільшуватися - Графік 3 - червоний).

7.5.2 a_1, t_1 - перша точка графіка

a_1 (варіант А) = a_i де $i = 1$. ($T_1 = t_0 + i$)

a_1 (варіант В) = a_i де $i = 1, 2, 3, \dots$ К. К - точка, в якій амплітуда знову починає збільшуватися. ($T_1 = t_0 + t_k$)

a_1 (варіант С) = - a_i де i - точка, в якій амплітуда a_i - має максимальне негативне значення на інтервалі від a_0 до a_p , де p точка, в якій $a_p = a_0$. (при поверненні амплітуди графіка до значення a_0 – під час запуску дослідження).

7.5.3 a_2, t_2 - друга точка графіка. Визначається при збільшенні амплітуди a_2 на 100отн.ед. $a_2 = a_1 + 100$ отн.ед. (t_2 відповідає часу встановлення a_2).

7.5.4 a_3, t_3 - третя точка графіка. Визначається при зміні тангенса кута нахилу, що запам'ятовується на першій хвилині після t_2 , менш ніж на 50%.

7.5.5 a_4, t_4 - четверта точка графіка. Визначається за 10 хвилин після визначення точки a_3, t_3 .

7.5.6 a_5, t_5 - п'ята точка графіка. Визначається при досягненні максимального значення амплітуди графіка дослідження.

7.5.7 a_6, t_6 - шоста точка графіка. Визначається за 10 хвилин після визначення точки $a_5 = MA$.

Показники дослідження

- A_0 - початковий показник агрегатного стану крові в момент часу t_0 .
- A_1 - амплітуда контактної фази коагуляції
- t_1 - час контактної фази коагуляції
- ІКК - інтенсивність контактної фази коагуляції = $(a_1 - a_0) / t_1$
- КТА - константа тромбінової активності = $100 / (t_2 - t_1)$
- A_3 (визначається при зміні кута нахилу)
- ЧЗК - Час згортання крові (t_3)
- ІКД - інтенсивність коагуляційного драйву (Інтенсивність утворення згустку) = $(a_3 - a_0) / t_3$
- АПЗ - Амплітуда полімеризації згустку - A_4 (амплітуда в точці, що відповідає t_4)
- ЧПЗ - час полімеризації згустку ($t_4 = t_3 + 10$ хв)
- ІПЗ - інтенсивність полімеризації згустку = $(a_4 - a_3) / 10$
- МА - максимальна щільність згустку (фібрин-тромбоцитарна константа крові) = $a_5 - a_1$
- Т - час формування фібрин - тромбоцитарної структури згустку
 $t_5 = T (МА)$ час тотального згортання крові)
- ІТЗ - інтенсивність тотального згортання крові = $(A_5 - A_1) / T_5$
- A_6 - амплітуда в точці, що відповідає t_6
- $t_6 = t_5 + 10$ хв.
- ІРЛЗ (F) - інтенсивність ретракції і лізису згустку
(Показник літичної активності) = $100 * [МА - (A_6 - A_1) / МА] (\%)$

Показники, що характеризують початкові етапи згортання крові « A_0 » - початковий показник агрегатного стану крові. Коливання значень « A_0 » залежить від ряду чинників, серед яких величина Ht , концентрація білкових фракцій у плазмі, а також інтенсивність неперервного процесу гемокоагуляції в судинному руслі.

« T_0 » - час початку дослідження.

« A_1 » - показник, що характеризує максимальну зміну агрегатного стану досліджуваної крові на етапі контактної активації (О.Е.). Відображає величину

протромбіназної активності, контактної-калікреїн-кініно-каскадної реакції крові (О.Е.).

«R» - t_1 - (час реакції) - показник, що відображає час досягнення A (хв.).

«ІКК» - інтенсивність контактної фази коагуляції, обчислюється емпірично, зіставленням A_0-A_1/t_1 . Показник, що характеризує інтенсивність КККК - реакції крові, протромбінозної активності, агрегаційну активність тромбоцитів та інших клітин крові (ІФ).

Показники, що характеризують інтенсивність тромбіноутворення і процес полімеризації фібрину (І-ІІІф).

У процесі протеолітичного, полімеризаційного і стабілізаційного етапів ІІ-ІІІф згортання крові змінюється її фізико-хімічний стан, наслідком чого є перетворення в'язко-пластичної рідини в в'язко-пружну. На ПКГ це супроводжується значними змінами амплітуди кривої, що відображає процес. На графіку початок процесу відповідає ділянці «К» (t_z-t_1), названому «Константа-тромбіну» - 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 (A) за період реакції « t ». «К»-основний показник, що характеризує час початку утворення згустку, залежить від концентрації утворення тромбіну, антитромбінового потенціалу крові, концентрації і функціональної повноцінності фібриногену, чинників протромбінового комплексу.

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

«A3» - показник, що характеризує агрегатний стан крові на етапі початку процесу полімеризації згустку (закінчення протеолітичного етапу). На ПКГ «A3» визначається зміною нахилу кута кривої на ($> 50^\circ$) « t_3 » - (ТСК) - час досягнення «A3».

«ІКД» - $(A_3-A_0) / \text{ТСК}$ - інтенсивність коагуляційного драйву - показник, що характеризує інтегративний вплив про- й антикоагуляційних систем на процес

(швидкість) утворення згустку (I + II + IIIф) (поліпептидна формула) (α, β, γ)² (ФМК).

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

«ІІЗ» - інтенсивність полімеризації згустку, визначається як $\text{tg}\beta = (A4-A3) / (t4 = 10\text{хв.})$ - показник, що характеризує швидкість з'єднання мономерних молекул «б'ік-в-б'ік», «кінець-в-кінець» формує мережу фібрину з пептидною формулою (α, β, γ)_n (Ф-ІІ).

«А5» - показник, що відображає агрегатний стан крові в заключному, стабілізаційному етапі тромбоутворення. Відображає завершення гемостазу утворенням ковалентних зв'язків під дією XIIIф.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 $(A5-A1) / (T5-T1)$. Показник характеризує інтегративну взаємодію всіх компонентів, що беруть участь в утворенні згустку, поперечношитої фібрину («с» фібриногену, активного XIIIф, 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, калікреїн, XIa, α XIIa)

Метод НПТЕГ дає можливість здійснити регенерацію всього процесу гемокоагуляції з моменту контакту крові з чужорідною поверхнею (голка-шприць-кювета) до закінчення тромбоутворення - ретракції, лізис-поперечношитий 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 Гем.Пат.

Інформаційна комп'ютерна система ІКС "гемо-3" призначена для автоматизації обробки медико-діагностичної інформації по пацієнтам, які пройшли дослідження системи гемостазу (згортання і фібринолітичної систем) на Апараті АРП-01М «Меднорд».

Програмне забезпечення ІКС «гемо-3» розроблено на ліцензійних системах програмування Embarcaredo RAD Studio Architect 2010, Install Shield 2010 Premier (Windows), Tee Chart Professional v8 VCL without source code, Microsoft Windows XP Professional SP3.

2.5. Методи профілактики і корекції тромбогеморагічних ускладнень перед-під час та після гістеректомії

Підготовку до операції проводили за загальноприйнятою методикою, яка включає медикаментозну корекцію порушених функцій життєво-важливих органів і систем, а також заходи, спрямовані на психологічну адаптацію хворих літнього віку. Гістеректомію здійснено 104 хворим на лейоміому матки та рак тіла матки.

У першій (n=52) та другій(n=52) групах хворих виконаний об'єм оперативного втручання:

- надпівхова ампутація матки без придатків – 85% (44 жінки×2)
- екстирпація матки з придатками – 15% (8 жінок×2)

У результаті поступовості розвитку симпатичного блоку, обумовленого епідуральною анестезією, компенсаторна судина реакція формувалася вчасно й у більшості хворих зміни гемодинаміки були помірними: АТ знижувався на 5-30 мм рт.ст., пульс рідшав на 15-20 ударів на хвилину. Поступовий розвиток гемодинамічних змін дозволив при необхідності вчасно їх коригувати. ЕКГ – контроль свідчив про відсутність патологічних впливів епідурального блоку на функцію міокарду, епідуральна анестезія, усуваючи патологічний фактор гіпертонії – судинний спазм, ліквідує небезпеку ускладнень, зв'язаних з цим станом, наявність постійного катетера давала можливість керувати рівнем гіпотензії і тривалістю анестезії під час операції.

Для визначення крововтрати під час операції користувалися гравіметричним методом шляхом зважування операційного матеріалу, виходячи з припущення, що 1

мл крові має масу 1 г з виправленням 50% на втрати рідини з подихом і перспірацією [176]. При оперативному втручанні крововтрата склала в середньому $167 \pm 41,2$ мл. Для профілактики тромбоемболічних ускладнень у перед – і післяопераційному періодах хворим застосовувалися заходи як неспецифічної профілактики (лікувальна гімнастика, еластичне бинтування нижніх кінцівок, рання активація, масаж і ін.), так і медикаментозна корекція.

2.6. Статистична обробка результатів дослідження.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася з використанням відомих у медичній статистиці формул [67] і складалася з визначення середніх значень числової характеристики досліджуваного процесу, числової характеристики ступеня мінливості процесу, оцінки довірчого інтервалу і рівнів значимості, кореляційного аналізу і визначення вірогідності кореляції. Більшість цифрових показників, отриманих у результаті дослідження, піддавалися статистичній обробці по методу Ст'юденту з обчисленням середнього арифметичного (M), середнього квадратичного відхилення (σ), помилки середнього квадратичного відхилення (m), критерію вірогідності розбіжностей середніх величин (t). Достовірними розбіжності вважалися, якщо $p < 0,05$, що відповідає 95% і більш імовірності безпомилкового прогнозу. математичну обробку результатів досліджень здійснювали після створення бази даних у системі Microsoft Excel і Microsoft Access за допомогою пакету програм, інтегрованих у систему Microsoft office з використанням критерію t Ст'юденту.

РОЗДІЛ 3

ДІАГНОСТИКА ТРОМБОГЕМОРАГІЧНИХ РОЗЛАДІВ У ХВОРИХ З ПУХЛИНАМИ МАТКИ

3.1. Кореляційний аналіз показників НПТЕГ з традиційними методами дослідження.

Складність дослідження стану системи РАСК, загалом, пояснюється тим, що це система, яка характеризується високою біологічною варіабельністю і нестабільністю її чинників, складністю обчислення певного параметра з каскаду взаємопов'язаних реакцій, недостатністю методичної та інструментальної уніфікації [5, 71]. Нині, незважаючи на широкий спектр лабораторних (біохімічних) та інструментальних тестів, що дозволяють оцінити стан компонентів системи РАСК, оптимальна методологія вивчення цієї системи відсутня. Разом з цим, застосування методів графічної реєстрації процесу згортання цільної крові, що дозволяють виробити комплексну оцінку стану системи РАСК, дає можливість досить нескладно методично та досить точно діагностувати порушення в цій системі (2, 5, 6, 9).

Способи оцінки тромбонебезпеки, що існують у даний час, можна розподілити на дві принципово різні групи. В основу першої групи способів покладено аналіз різноманітних чинників, що впливають на систему згортання крові (згідно з наказом МОЗ України від 15.06.2007 № 329), такі як: вік: >40 років, ожиріння (ІМТ>30 кг/м²), онкологічні захворювання, варикозні захворювання, наявність тромбозів або емболії в анамнезі, застосування естрогенів, порушення ритму серця, особливо фібриляція передсердь, серцева недостатність, легенева недостатність, запальні захворювання кишечника, нефротичний синдром, мієлопроліферативний синдром, пароксизмальна нічна гемоглобінурія, куріння, наявність катетеру в центральній вені, ідіопатична та набута тромбофілія, що необхідно для орієнтовного відбору тромбонебезпечних хворих. До другої групи належать безпосередні критерії згортуючої та протизгортуючої систем крові, оцінка яких проводиться лабораторними та інструментальними методами дослідження системи гемостазу, що дозволяє з'ясувати стан системи гемостазу у даного конкретного хворого [3]. Обидві

групи (визначення чинників ризику і безпосереднє дослідження згортання крові) не конкурують між собою, а взаємодоповнюють одна одну.

Однак, за даними деяких авторів [4, 5] навіть такий широко використовуваний показник як АЧТП недостатньо корелює з частотою тромбозів і геморагій у зв'язку з недостатньою стандартизацією даного показнику (різниця результатів залежно від виду реагенту та коагулометра). Не дивлячись на відому інформативність способів оцінки тромбонебезпечності, що існують, їм властивий загальний суттєвий недолік. Описані схеми не передбачають аналізу резервних можливостей тромбоцитарно-судинного, коагуляційного компонентів гемостазу та фібринолізу.

Нейтральний гемостатичний потенціал встановлюється як при найнижчих показниках чинників системи РАСК, так і при максимально високих. Важливо мати уяву не про рівень показників чинників системи РАСК, а про їх функціональну взаємодію в забезпеченні нормального гемостатичного потенціалу в судинному руслі. Це дозволить оцінити компенсаторні можливості системи згортання крові та фібринолізу, що і характеризує функціональну активність системи РАСК, її можливість адекватно реагувати змінами гемостатичного потенціалу на той чи інший чинник збудження [2, 3, 6].

Основне завдання функціональної проби полягає у появі потенційної можливості досліджуваної системи організму з метою визначення меж гемостазу, характеру та тривалості пристосувальних і компенсаторних реакцій [1, 48].

Із загально біологічної точки зору, екстремальним тест-подразником будь-якої функціональної системи організму і системи РАСК, зокрема, може розглядатися гіпоксія [2, 3, 6, 7].

Вибір даного тест-подразника не випадковий і зумовлений низкою причин. По-перше, ступінь гіпоксії легко і оперативно контролюється за даними SpO_2 крові. По-друге, гіпоксія збільшує згортання крові й активізує фібринолітичну активність крові. По-третє, стимулює простациклінгенергуючу активність судинного ендотелію [8].

Незважаючи на різноманітність фармакологічних агентів, невирішеним залишається ряд принципових питань, таких як тривалість курсу профілактики

тромбогеморагічних ускладнень, вибір оптимальної комбінації лікарських препаратів, уточнення їх дозування в тих випадках, коли внаслідок різних обставин (високий ризик інтраопераційної кровотечі, невідкладні операції) профілактичні заходи були розпочаті в післяопераційному періоді, необхідність призначення лікарських препаратів при низькому ступені розвитку тромботичних ускладнень.

Важливим патогенетичним чинником розвитку тромбогеморагічних ускладнень є активація вільнорадикального окислення, яка призводить до посилення синтезу індукторів агрегації - ендоперекисів, тромбоксану A_2 , зміни синтезу простагліцину [6, 9, 20], що супроводжується зростанням агрегаційної здатності тромбоцитів, які відіграють певну роль у розвитку гіперкоагулемії [5, 80].

Дослідження функціонального стану системи гемостазу були проведені в групі з 20 здорових добровольців, яким проводилися фонові дослідження гемокоагуляційного статусу, порівняльна оцінка показників АРП-01М «Меднорд» і даних агрегатографії. Для оцінки відтворюваності методики проводилася серія вимірювань параметрів гемостазу у кожного здорового добровольця. Також проводився кореляційний аналіз показників НПТЕГ з традиційними показниками коагулограми, а також агрегатограми.

Матеріал для дослідження (цільна не стабілізована кров) забирався у обстежуваних за загальноприйнятими в коагулології методиками: силіконовими голками з широким отвором з кубітальної вени. У подальшому проводився кореляційний аналіз з результатами, отриманими з використанням контрольних гемостазіологічних методик, в якості яких використовували:

- Визначення часу згортання крові за Лі-Уайтом;
- Визначення протромбінового часу за Квіком;
- Визначення МНО;
- Визначення тромбінового часу;
- Визначення АЧТП;
- Кількісне визначення фібриногену;
- Підрахунок кількості тромбоцитів та їх агрегаційної активності (спонтанну й індуковану) фотометричним методом за Vorn.

У таблиці 3.1 представлені фонові показники функціонального стану гемостазу, отримані у здорових добровольців (n = 20).

Таблиця 3.1.

Фонові показники функціонального стану гемостазу, отримані у здорових добровольців (n = 20).

АРП-01М «Меднорд»		
	М	+/-σ
A0	222,25	+/- 15,33
R(t ₁)	2,36	+/- 0,34
ІКК	84,3	+/- 10,91
КТА	15,22	+/- 3,46
ВЧЗК(t ₃)	8,42	+/- 1,68
ІКД	21,15	+/- 3,70
ІПС	14,45	+/- 1,4
МА	525,45	+/- 70,50
Т	48,50	+/- 4,25
ІРЛЗ	16,45	+/- 1,40
Агрегатограма		
Спонт. агрег. (2 хв)	1,1	+/- 0,05
Розмір агрегатів	1,2	+/- 0,06
Адр. 2,5 мкг/мл	36,35	+/- 3,34
Адр. 5 мкг/мл	48,61	+/- 6,73
Коагулограма		
ЧЗ (хв)	6,70	+/- 1,68
ПЧ (с)	21,57	+/- 3,34
МНО (о. е.)	1,22	+/- 0,04
ТЧ (с)	15,61	+/- 3,21
АЧТП (с)	32,46	+/- 4,20

Ф-н (г/л)	3,23	+/- 0,82
ШФА (%)	16,68	+/- 5,04

Таблиця 3.2.

Кореляційний аналіз показників АРП-01М «Меднорд» з показниками агрегатограми, когулограми

Агрегатограма		
ІКК	Спонтанна агрегація	0,76
R(t ₁)	Спонтанна агрегація	0,59
ІКК	Адр. 2,5 мкг/мл	0,66
Когулограма		
КТА	ТЧ	0,78
ЧЗК (t ₃)	ЧЗ	0,86
ІКД	АЧТП	0,56
МА	Ф-Н	0,67
ІРЛЗ	ШФА	0,83

З вищенаведеної таблиці видно, що показники характеризують судинно-тромбоцитарний компонент системи гемостазу: ІКК і R (t₁) тісно корелюють зі спонтанною агрегацією і агрегацією індукованої 2,5 мг / мл адреналіном агрегатограми; також спостерігається чіткий кореляційний зв'язок показників НПВГ, що характеризують коагуляційний (КТА, ЧЗК, ІКД, МА) і фібринолітичний (ІРЛЗ) компоненти системи гемостазу з показниками коагулограми.

3.2. Вплив «ішемічної» проби з 5' інтервалом на стан системи РАСК у здорових добровольців і хворих з пухлинами матки

Метою проведення «ішемічної» проби є оцінка реакції системи РАСК на короткотривале створення в певній ділянці судинного русла Вірховської тріади тромбоутворення:

- а) уповільнення (зупинення) кровотоку;
- б) пошкодження судинної стінки;
- в) зміна біохімізму крові.

Основним ферментом системи гемостазу, що визначає спрямованість змін гемостатичного потенціалу, є «тромбін» [4,78] і, відповідно реакція антикоагулянтної та фібринолітичної систем на динаміку його інтенсивності. При цьому ми вважали, що повторна гіпоксія призведе до великих змін тромбоцитарно-судинного та коагуляційного компонентів гемостазу, а часовий інтервал буде достатнім для «ввімкнення» не ферментативного компоненту фібринолізу. Крім того, досить тривалий вплив продуктів коагуляції на хеморецептори судинного русла повинно викликати більш виражену реакцію антикоагулянтної ланки гемостазу.

Реакція агрегаційної активності тромбоцитів у відповідь на вплив тест-подразника характеризується статистично значним збільшенням часу початку агрегації, зниженням агрегаційної активності тромбоцитів на 2-й і 10-й хвилинах агрегації, зниженням максимальної амплітуди агрегатограми, посиленням процесу дезагрегації тромбоцитарних агрегатів.

Зазначений тип реакції ми спостерігали у здорових людей після 5-хвилинної локальної гіпоксії верхньої кінцівки. Потрібно вважати, що подібна реакція агрегаційної активності тромбоцитів у відповідь на вплив локальної гіпоксії свідчить про посилення простациклінгенеруючої активності судинного ендотелію. Не виключено, що певний вплив на агрегаційну активність тромбоцитів надають продукти коагуляції і фібринолізу, що з'являються у кровотоку після проведення дворазової локальної гіпоксії.

При проведенні «ішемічної» проби у здорових добровольців були виявлені 2 типи реакції системи РАСК.

1-й тип - компенсований, що супроводжується > КТА;

2-й тип - гіперкомпенсований, що супроводжується <КТА.

Таблиця 3.2.1.

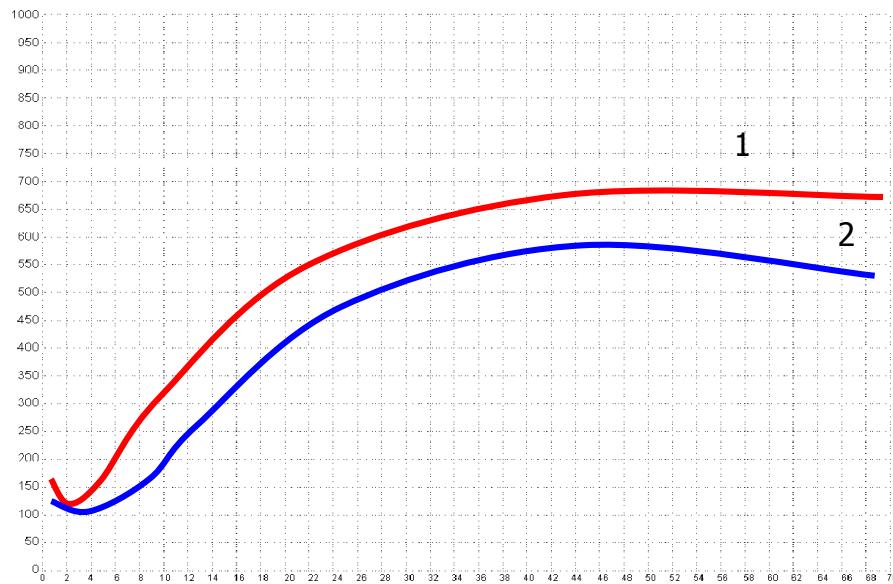
Результати НПТЕГ при проведенні «ішемічної» проби у здорових добровольців.

П-к	фон	проба	фон	проба
А0	193 (142; 236)	178 (123;223)	130,5(67;213)#	164(133;196)
Т ₁	1,3 (0,8; 1,6)	0,6 (0,5; 0,9)***	0,95 (0,6; 1,3)#	1(0,7;1,3)
ІКК	-20 (37,14;-9,17)	-18,89(-37,5;-4,44)	-24,87(-36,11;-4)	-13,825(41,54;-3,16)
Т ₂	4,4(3,7;6,2)	2,7 (2;3;4)***	3,05(2,2;4)###	3,95 (3,1;4,5)
КТА	33,33 (22,22;38,46)	47,62(43,48;71,43)	49,52(31,25;58,82)###	35,095(29,41;45,45)
Т ₃	7,3(5,5;14)	5,7(3,7;7,3)***	4,95 (3,7;6)###	6,65(5,2;8)
ІКД	35,07 (23,98;42,65)	51,67(35,33;63,45)***	44,27(33,7;68,75)###	38,86(30,97;55,74)
ІІЗ	17,9(13,3; 23,4)	20,1 (14,5;23,8)	20,95(16,3; 24,2)	19,6(14,3;22,6)
МА	541 (452;704)	547 (449;651)	535,5 (420;655)	541 (466;661)
ІТЗ	16,06(14,46;19,551)	18,36(14,89;21,17)	18,86(16,57; 20,37)#	17,935(16,59;19,57)
ІРЛЗ	0,65(0,74; 1,99)	0 (-0,46; 1;24)	0,09(-1,23;2,17)	0,625(0,46;1,62)

Примітка: *- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ - статистично значна різниця між фоном і пробєю в 1 групі; - $p < 0,05$, - $p < 0,01$; $p < 0,001$ статистично значна різниця між фоном і пробєю в 2 групі; # - $p < 0,05$ # # - $p < 0,01$; # # # - $p < 0,001$ - статистично значна різниця між фоновими дослідженнями 1 і 2 групи.

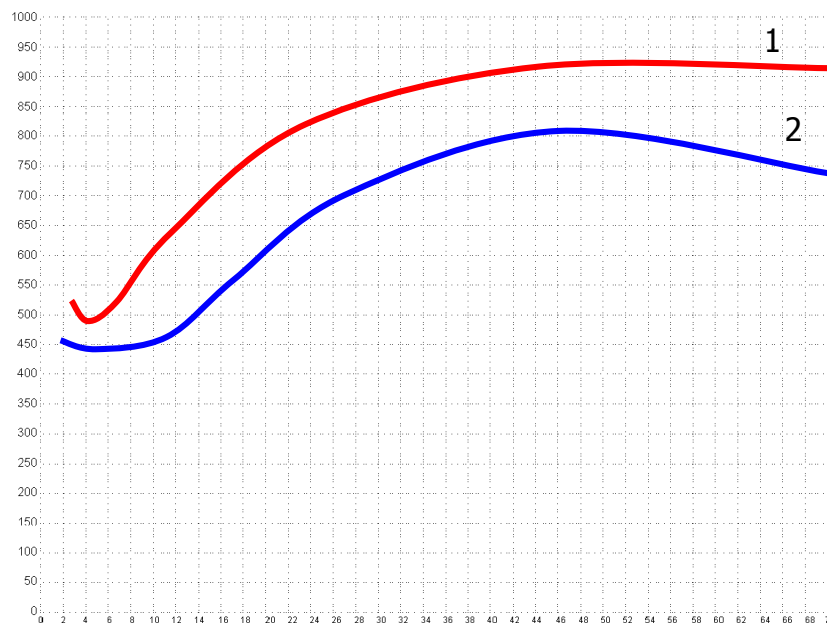
Кількісно, перебуваючи практично рівними ($n_1 = 9$); ($n_2 = 11$), вони мали різні реакції в складових ланках системи гемостазу. У табл. 2 представлені показники НПТЕГ, зареєстровані до і після проведення «ішемічної» проби у здорових добровольців з компенсованим ($n_1 = 9$) і гіперкомпенсованим ($n_2 = 11$) типом реакції системи РАСК.

На рисунку 3.2.1 представлені характерні НПТЕГ у обстежуваних з компенсованим (А) і гіперкомпенсованим (Б) типами реакції системи РАСК, відповідно.



1. НПТЕГ у здорових добровольців до проведення «ішемічної» проби
2. НПТЕГ у здорових добровольців після проведення «ішемічної» проби

Рисунок 3.2.1 Компенсований(А) тип реакції системи РАСК на «ішемічну» пробу у здорових добровольців.



1. НПТЕГ у здорових добровольців до проведення «ішемічної» проби
2. НПТЕГ у здорових добровольців після проведення «ішемічної» проби

Рисунок 3.2.1 Гіперкомпенсований (Б) тип реакції системи РАСК на «ішемічну» пробу у здорових добровольців.

Як бачимо з представлених в табл. 3.2.1 результатів, застосування «ішемічної» проби істотно змінює інформативність методу ($p \leq 0,01$; $p \leq 0,001$) і що, найголовніше, дозволяє оцінити реакцію антикоагулянтної системи на моделювання претромбозу. Крім того динаміка показників T1 та ІКК - дозволяє оцінювати сумарну «тромбогенну активність» судинної стінки, що відіграє ключову роль під час вибору дезагрегантів.

Важливо зазначити, що проведення «ішемічної» проби, викликаючи зміни складових ланок системи гемостазу (РАСК), не впливає на гемо-коагуляційний потенціал - інтегративну складову всіх, що беруть участь в коагуляції систем (відсутність змін МА; ІТС).

Таким чином, комплексна оцінка показників, яка використовуються в роботі методів дослідження системи гемостазу, показує, що реакція прокоагуляційної ланки гемостазу в обстежуваній групі у відповідь на вплив тест-подразника функціональної проби характеризується зрушенням гемо-коагуляційного потенціалу в бік гіпокоагуляції. Остання зумовлюється зниженням функціональної активності І фази згортання крові на тлі посилення тромбінової активності.

Реакція антикоагулянтної ланки гемостазу у відповідь на проведення функціональної проби свідчить про посилення як ферментативного, так і не ферментативного компонентів фібринолізу. Статистично значне зниження концентрації гепарину в крові, з нашої точки зору, зумовлено його комплексоутворенням.

У відповідь на посилення ферментативної ланки фібринолізу в крові зростає кількість розчинних комплексів мономерів фібрину і продуктів деградації фібрину, що мають виражений антикоагулянтний ефект.

Також можна зробити висновок про те, що «ішемічна» проба, моделюючи стан претромбозу, підвищує інформативність НПТЕГ і дозволяє оцінювати всі етапи коагуляції (від моменту контакту крові зі зміненою поверхнею - до появи ПЗФ (поперечно зшитого фібрину) з впливом на них а) ендотелію; б) дезагрегантів; в) антикоагулянтів. Отже, зміни тромбоцитарно-судинного, коагуляційного компонентів гемостазу та фібринолізу при проведенні функціональної проби з

дворазовою локальною гіпоксією верхньої кінцівки у обстежуваних з компенсованим типом реакції системи РАСК можуть бути резюмовані в наступних положеннях:

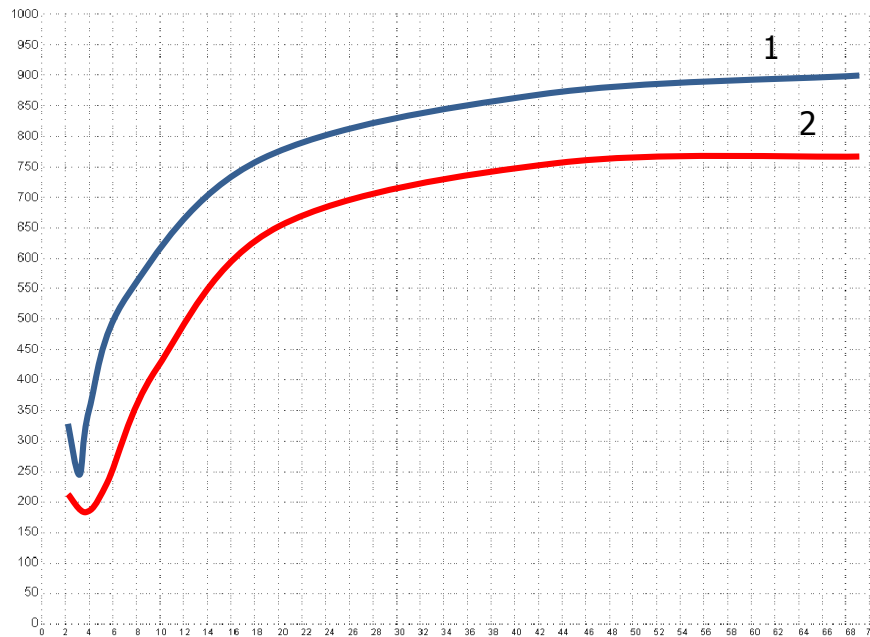
Інша картина спостерігалася при проведенні «ішемічної» проби у обстежуваних хворих. У жодному випадку ми не спостерігали раніше виявлених реакцій гемокоагуляційного потенціалу. У таблиці 3.2.2 представлені показники НПТЕГ, записані до і після «ішемічної» проби у 104 хворих на пухлини матки.

Таблиця 3.2.2.

Показники НПТЕГ до та після «ішемічної» проби у 104 хворих.

Фон	Me	+/-σ	Me	+/-σ
Ао	164	+/- 15,33	192,5	+/- 16,48
t1	0,80	+/- 0,34	0,96	+/- 0,45
ІКК	43,8	+/- 10,91	-45,8	+/- 11,81
ЧЗК(t3)	2,7	+/- 3,46	1,4	+/- 4,52
КТА	47,6	+/- 1,68	46,74	+/- 2,18
ІКД	51,7	+/- 3,70	55,74	+/- 4,10
ІПС	20,1	+/- 1,4	33,3	+/- 1,7
МА	661,5	+/- 70,50	774,0	+/- 90,40
ІТС	18,4	+/- 4,25	14,66	+/- 5,85
ІРЛз	16,82	+/- 1,40	23,92	+/- 2,56

На рисунку 3.2.2 представлені НПТЕГ зареєстровані у хворі з пухлиною матки до і після проведення «ішемічної» проби.



1. НПТЕГ у хворих до проведення «ішемічної» проби
2. НПТЕГ у хворих після проведення «ішемічної» проби

Рисунок 3.2.2. НПТЕГ у хворих з пухлинами матки до та після проведення «ішемічної» проби.

Таким чином аналіз стану системи РАСК у хворих з пухлинами репродуктивної системи характеризується досить вираженими змінами гемокоагуляційного потенціалу у всіх його складових компонентах:

а) тромбогенність судинної стінки підтримується на мінімальному рівні, про що свідчить відсутність реакції на «ішемічну» пробу показників t_1 ; ВКК, при початково високих фонових показниках. Дані зміни розцінювали як активацію К-К-К-К р-ї;

б) початково високий рівень коагуляційної ланки ($\langle T_2, \rangle$ КТА, \rangle ІКД) при відсутності статистично значних змін у відповідь на пробу - свідчення тривалості процесів - помірної гіперкоагуляції і компенсаторного напруження - антикоагулянтної активності. Підтвердженням цьому слугують структурна гіперкоагуляція в початковому стані (\rangle ІПС) та її різке посилення ($p < 0,01$) після

«ішемічної» проби, і> МА фонове ($p < 0,05$) зі значним збільшенням ($p < 0,01$) після «ішемічної» проби;

в) зазначені зміни відбуваються на тлі незначного посилення ІТС, і ретрактичної і літичної активності крові ($> \text{ІРЛС}$) $p < 0,01$.

Таким чином, резюмуючи вищесказане визначився алгоритм аналізу гемокоагуляційного потенціалу до і після проведення «ішемічної» проби:

1. Оцінка К-К-К-К реакції (ΔA ; t_1 ; ВКК) і агрегаційної активності крові.
2. Оцінка коагуляційної ланки і антикоагулянтної активності. (t_2 ; КТА; ТЗ, ІКД, ІПС; МА).
3. Оцінка ретрактичних та літичних властивостей крові (МА; ІРЛС).

РОЗДІЛ 4
СТАН ЗГОРТАЮЧОЇ, ПРОТИЗГОРТАЮЧОЇ СИСТЕМ ГЕМОСТАЗУ
ТА ФІБРИНОЛІЗУ У ХВОРИХ З ПУХЛИНАМИ МАТКИ СИСТЕМИ
ДО ОПЕРАТИВНОГО ВТРУЧАННЯ

При вивченні вихідного агрегатного стану крові у хворих з пухлинами матки виявлені зміни гемостатичних показників, що вірогідно відрізняються від параметрів у здорових жінок контрольної групи (таблиця 4.1). Особливої уваги заслуговує факт зміни активності тромбоцитів: латентний період, що характеризує чутливість тромбоцитів до агрегуючого агенту, статистично вірогідно укорочений у порівнянні зі здоровими особами. Час агрегації також вірогідно коротше (відповідно $3,7 \pm 0,3$ хв. і $4,5 \pm 0,2$ хв., $p < 0,05$).

Таблиця 4.1

Стан системи гемостазу у хворих з пухлинами матки до операції (М \pm m)

№ п/п	Показник	Норма	1 група	2 група
1	A0	222,25 \pm 15,33	333,38 \pm 13,66*	339,65 \pm 14,09
2	R(t1)	2,360,34	3,54 \pm -0,32	3,48 \pm -0,29**
3	ІКК	84,3 \pm -10,91	128,18 \pm -10,87	126,35 \pm -9,87
4	КТА	15,22 \pm 3,46	22,37 \pm 2,99	23,07 \pm 3,15**
5	ЧЗК(t3)	8,42 \pm -1,68	12,88 \pm -1,54**	12,05 \pm 1,05**
6	ІКД	21,15 \pm -3,70	32,25 \pm -3,65	33,07 \pm -3,11
7	ІПЗ	14,45 \pm -1,4	21,53 \pm -1,09	21,55 \pm -0,98**
8	МА	525,45 \pm -70,50	798,68 \pm -40,6**	799,04 \pm -43,15
9	T	48,50 \pm -4,25	24,25 \pm -3,9	25,09 \pm -4,1
10	ІРЛЗ	16,45 \pm -1,40	8,55 \pm -1,15*	9,01 \pm -1,07**

Примітка: розбіжності достовірні в порівнянні з групою здорових, * - $p < 0,05$;

** - $p < 0,001$

Крім того, про активацію тромбоцитарного компонента гемостазу свідчило збільшення ступеня показників А0 на 49,7%, R(t1) на 48,6% та ІКК на 46,9% і швидкості агрегації в порівнянні з показниками у здорових осіб (відповідно $1,35 \pm 0,15$ відн. од. екст. / мін і $1,9 \pm 0,2$ відн. од. екст. / мін, $p < 0,05$). При цьому кількість тромбоцитів у периферичній крові могло бути, як у межах норми, так і змінюватися в той або інший бік.

Поряд з посиленням агрегаційної активності тромбоцитів у хворих на пухлини матки спостерігалась активація прокоагулянтної ланки гемостазу. Як видно з представленої таблиці, на тлі підвищення ІКК спостерігається викид у плазму ТФ 4, рівень його у хворих з пухлинами зростає більш ніж у 4 рази в порівнянні зі здоровими жінками контрольної групи ($p < 0,05$). Графічно ці зміни показників гемостазу у хворих з пухлинами матки представлено на рисунку 4.1.

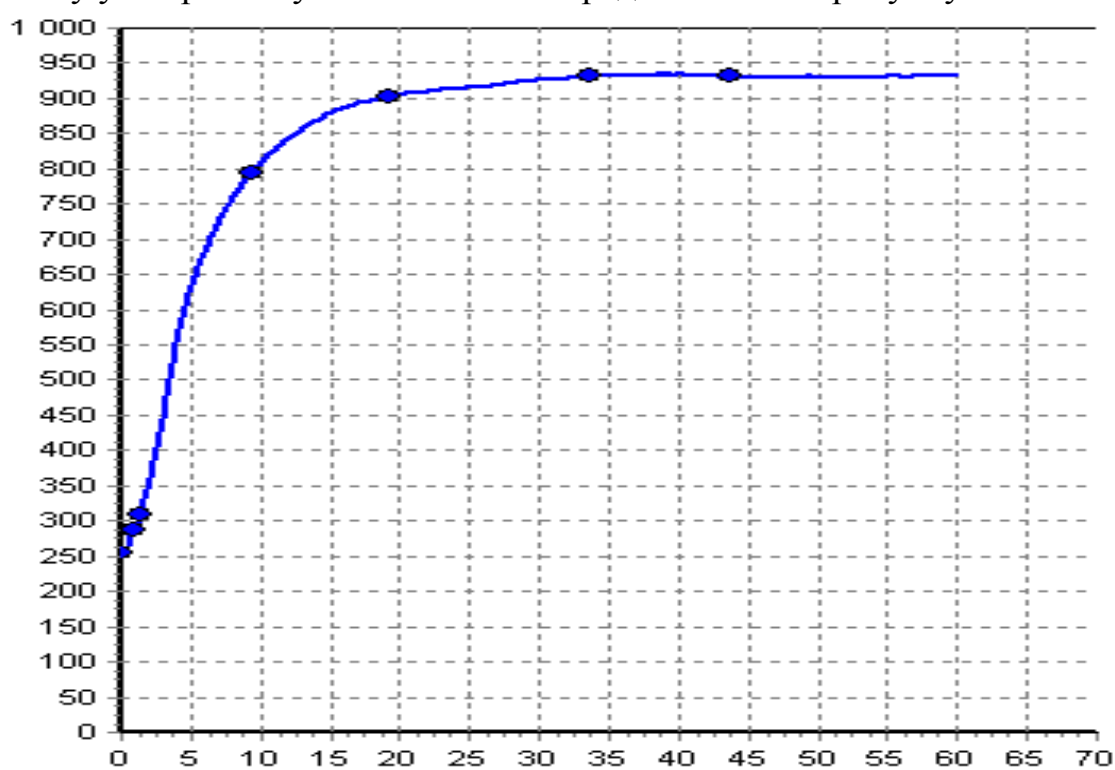


Рисунок 4.1. НПТЕГ у хворих з пухлинами матки за 24 години до оперативного втручання.

За даними НПТЕГ (таблиця 4.1) виявлено статистично достовірне від норми відхилення показників А0, R(t1) та ІКК, які характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів. Так, зареєстрована амплітуда показника інтенсивності контактної фази

коагуляції (ІКК) $128,18 \pm 10,87$ відн. од. (в 1 групі) та $126,35 \pm 9,87$ відн. од. (в 2 групі), при нормі $84,3 \pm 10,91$ відн. од., початковий показник агрегатного стану крові у час t_0 (A0) $333,38 \pm 13,6687$ відн. од. (в 1 групі) та $339,65 \pm 14,09$ відн. од. (в 2 групі), при нормі $222,25 \pm 15,33$ відн. од., час контактної фази коагуляції $R(t_1)$ $3,54 \pm 0,32$ хвилин (в 1 групі) та $3,48 \pm 0,29$ хвилин (в 2 групі), при нормі $2,36 \pm 0,34$, все це вказує на достовірне посилення спонтанної агрегації тромбоцитів. Було також відзначено збільшення амплітудних та укорочення годинних констант гемокоагуляції. При порівнянні результатів із групою здорових, були отримані наступні дані: посилення показнику константи тромбінової активності (КТА) на 40,5 %, підвищення часу згортання крові ЧЗК(t_3) на 45%, прискорення індексу коагуляційного драйву (ІКД) на 48,9 %, збільшення максимальної щільності згустку МА на 35,6 %.

На рисунку 4.1 представлено інтегральний графік (гемовіскозіограму) змін агрегатного стану крові у хворих з пухлинами матки до операції. Характер гемовіскозіограми свідчить про наявність гіперкоагуляції за рахунок підвищення активності як судинно – тромбоцитарної, так і прокоагулянтної ланок гемостазу, а також відхилення від норми показнику, що характеризує фібринолітичну активність (ІРЛЗ) – наставало його зменшення на 50,1%.

Із представлених даних зрозуміло, що у хворих на пухлини матки на тлі активації судинно - тромбоцитарної ланки гемостазу відзначається невиразна структурна (збільшення амплітуди показника МА НПТЕГ) і хронометрична (скорочення ІКК, ІКД, КТА та ЧЗК НПТЕГ) гіперкоагуляція з підвищеною генерацією тромбіну (збільшення показника тромбінової активності A0, $R(t_1)$, ІКК НПТЕГ) та пригнічення фібринолітичної активності крові (ІРЛЗ). Результати досліджень представляють групу хворих з пухлинами репродуктивної матки як модель, при якій мають місце виражені розлади агрегатного стану крові, де гіперкоагуляція домінує над антикоагулянтним потенціалом. Неадекватно посилена активація однієї, або обох ланок згортання, навіть при нормальному функціонуванні протизгортаючої системи, здатна привести до генералізованого тромбоутворення. Отже, необхідно враховувати перевагу процесів тромбоутворення над процесами фібринолізу у

даного контингенту хворих і розцінювати активацію агрегації тромбоцитів як додатковий фактор, який бере участь у забезпеченні механізмів гіперкоагуляції.

Виявлені порушення в системі гемостазу характерні для I стадії (стадії гіперкоагуляції) хронічного ДВЗ - синдрому, який представляє небезпеку як в аспекті тромбоемболічних післяопераційних ускладнень, так і в аспекті переходу патологічного процесу в гострий ДВЗ - синдром інтраопераційно, або в найближчому післяопераційному періоді.

На цьому етапі для вивчення і порівняння ефективності різних видів профілактики післяопераційних розладів гемостазу хворі з пухлинами репродуктивної системи були розподілені на 2 групи:

1-а група – n = 52 (50 % від числа оперованих, з яких 41 хвора з міомою матки та 11 з раком матки), яким оперативне втручання здійснено під пролонгованою епідуральною анестезією і призначалися лікарські засоби, що чітко впливають на систему гемостазу. Їм було призначено за одну добу до оперативного втручання антиагрегант дипиридабол у дозі 50 мг 3 рази на добу, та за 8 годин до оперативного втручання вводився бемипарин 2500 одноразово.

2-а група - n = 52 (50 % від числа оперованих, з яких 41 хвора з міомою матки та 11 з раком матки), яким оперативне втручання здійснено під пролонгованою епідуральною анестезією і призначалися лікарські засоби, що впливають на систему гемостазу; їм не призначався препарати ,які впливають на агрегацію та за 8 годин до оперативного втручання вводився лише бемипарин 2500 одноразово.

Після призначення лікарських засобів у хворих обох груп були виконані НПТЕГ за 1 годину до оперативного втручання. На рисунку 4.2 представлено графічне зображення стану гемокоагуляції у обох групах після призначення лікарських засобів за 1 годину до оперативного втручання.

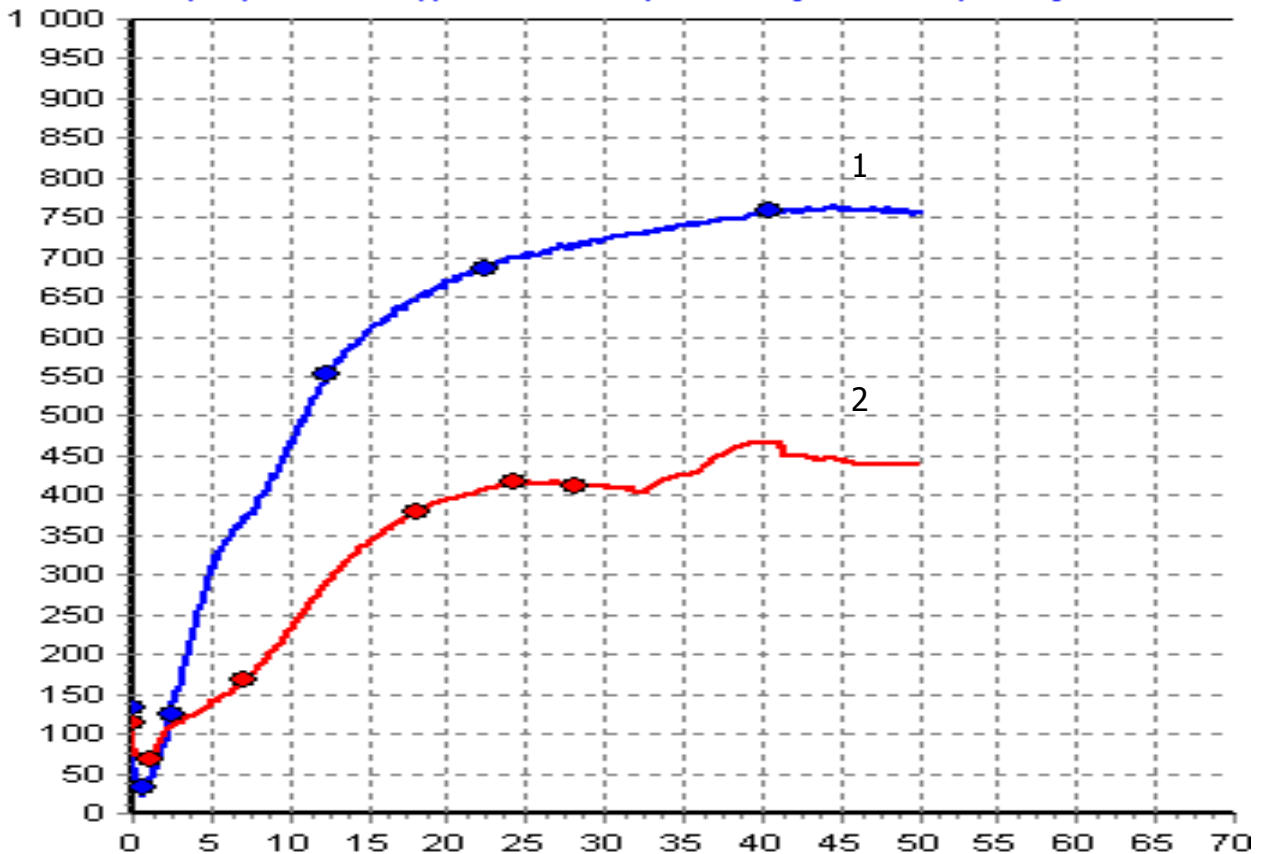
У таблиці 4.2 представлені результати дослідження.

Таблиця 4.2.

Показники НПТЕГ за 1 годину до оперативного втручання

№ п/п	Показник	Норма	1 група	2 група
1	A0	222,25+/-15,33	191,46+/-11,2	262,26+/-9,89
2	R(t1)	2,36+/-0,34	2,03+/-0,23	2,76+/-0,15
3	ІКК	84,3+/-10,91	71,66+/-9,33	96,10+/-8,56
4	КТА	15,22+/-3,46	12,61+/-2,15	17,76+/-2,60
5	ЧЗК(t3)	8,42+/-1,68	7,22+/-1,08	9,42+/-1,05
6	ІКД	21,15+/-3,70	18,10+/-2,28	21,23+/-3,71
7	ІПС	14,45+/-1,4	12,49+/-0,45	14,53+/-1,22
8	МА	525,45+/-70,50	457,14+/-51,36	616,3+/-48,34
9	T	48,50+4,25/-	55,43+/-3,37	40,86+/-2,99
10	ІРЛЗ	16,45+/-1,40	18,75+/-1,03	13,44+/-0,94

За даними НПТЕГ (таблиця 4.2) у першій групі виявлено статистично достовірне від норми відхилення показників у сторону помірної гіпокоагуляції: показники A0, R(t1) та ІКК, які характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів та показники, які характеризують гемокоагуляційний потенціал крові КТА, ЧЗК, ІКД, ІПС, МА, T, а також показника, який відповідає за зміни фібринолітичної системи крові. Зареєстрована амплітуда показника інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК), 71,66+/-9,33 відн. од.(в 1-й групі), при нормі 84,3+/-10,91 відн. од., початковий показник агрегатного стану крові у час t0 (A0) 191,46+/-11,2 відн. од.(в 1-й групі), при нормі 222,25+/-15,33 відн. од., час контактної фази коагуляції R(t1) 2,03+/-0,23 хвилин (в 1-й групі) при нормі 2,36+/-0,34, все це вказує на достовірне зниження спонтанної агрегації тромбоцитів.



2. 1 група

1. 2 група

Рисунок 4.2. НПТЕГ хворих з пухлинами матки після призначення антиагрегантну з бемипарином у 1 групі хворих та після призначення бемипарину у 2 групі за 1 годину до оперативного втручання.

Було також відзначене зниження амплітудних і подовження часових констант гемокоагуляції. При порівнянні результатів із групою здорових отримані наступні дані: послаблення показника константи тромбінової активності (КТА) на 18,5 % у першій групі, зниження часу згортання крові ЧЗК(t_3) на 12,5% у першій групі, сповільнення індексу коагуляційного драйву ІКД на 15,2 % у першій групі, зменшення максимальної щільності згустку МА на 16,6% у першій групі, уповільнення інтенсивності ретракції та лізису згустку (ІРЛЗ) на 20,7% у першій групі.

На рисунку 4.2. представлений інтегральний графік (гемовіскозіограму) змін агрегатного стану крові у хворих з пухлинами матки за 1 годину до оперативного

втручання. Характер гемовіскозіограми свідчить про наявність помірної гіпокоагуляції у першій групі за рахунок зниження активності і судинно - тромбоцитарної і прокоагулянтної ланки гемостазу, а також відхилення від норми показника, що характеризує фібринолітичну активність (ІРЛЗ) зменшення показнику на 20,4%.

У другій групі виявлено статистично достовірне відхилення від норми показників у сторону помірної гіперкоагуляції: показники, які характеризують гемокоагуляційний потенціал крові КТА, ЧЗК, ІКД, ІПС, МА, Т та показники А0, R(t1) та ІКК, які характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів, а також показника, який відповідає за зміни фібринолітичної системи крові. Зареєстрована амплітуда показнику інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК), $96,10 \pm 8,56$ відн. од.(в 1-й групі), при нормі $84,3 \pm 10,91$ відн. од., початковий показник агрегатного стану крові у час t0 (А0) $262,26 \pm 9,89$ відн. од.(в 1-й групі), при нормі $222,25 \pm 15,33$ відн. од., час контактної фази коагуляції R(t1) $2,76 \pm 0,15$ хвилин (в 1-й групі) при нормі $2,36 \pm 0,34$, все це вказує на достовірне зниження спонтанної агрегації тромбоцитів.

Одночасно було відзначено зниження амплітудних і подовження часових констант гемокоагуляції. При порівнянні результатів із групою здорових отримані наступні дані: посилення КТА на 20,3% у другій групі хворих, підвищення часу згортання крові ЧЗК (t3) на 18,4%, збільшення показнику ІКД на 9,2% та підвищення МА на 18,2%. На рисунку 4.2 представлено інтегрального графіка (гемовіскозіограму) змін агрегатного стану крові у хворих з пухлинами репродуктивної системи за 1 годину до оперативного втручання. Характер гемовіскозіограми свідчить про наявність помірної гіперкоагуляції у другій групі за рахунок збільшення активності і судинно - тромбоцитарної і прокоагулянтної ланки гемостазу, а також відхилення від норми показника, що характеризує фібринолітичну активність - прискорення ІРЛЗ на 18,9% у другій групі хворих (таблиця 4.2).

Порівнюючи показники НПТЕГ у двох групах, ми показали, що хворі з пухлинами матки, які отримували на передопераційній підготовці антиагрегантну

(антиагрегант дипиридамолом 150 мг) та антикоагулянтну (бемипарин 2500) терапію, перед оперативним втручанням мали помірну гіпокоагуляцію, що виражалося у статистично вірогідних змінах показників НПТЕГ які характеризують гемокоагуляційний потенціал крові КТА, ЧЗК, ІКД, ІПС, МА, Т та показники А0, R(t1) та ІКК, які характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів, а також показника, який відповідає за зміни фібринолітичної системи крові ІРЛЗ. На відміну від хворих, які отримали тільки антикоагулянтну терапію (бемипарин 2500) згідно за пропонованою схемою, у них була зареєстрована помірна гіперкоагуляція. Ми вважаємо, що це пов'язано з антиагрегантною дією антиагрегант дипиридамолу, яка в свою чергу потенціює зміни у коагуляційній ланці системи гемостазу в бік гіпокоагуляції.

**РОЗДІЛ 5. КОМПЛЕКСНА КОРЕКЦІЯ РОЗЛАДІВ СИСТЕМИ
ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ З ПУХЛИНАМИ ЖІНОЧОЇ
РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ ПІСЛЯ ОПЕРАТИВНОГО
ВТРУЧАННЯ.**

При проведенні аналізу стану системи гемокоагуляції крові у хворих з пухлинами репродуктивної системи після оперативного втручання виявлені зміни гемостатичних показників, що вірогідно відрізняються від параметрів у здорових (таблиця 5.1.).

У обох групах ми відмічали зміни у сторону гіперкоагуляції, так про активацію тромбоцитарного компонента гемостазу свідчило збільшення ступеня показників А0 на 45,7% у 1-й групі та 56,5% у 2-й групі; R(t₁) на 44,4% у 1-й групі та 51,2% у 2-й групі, також було відмічено зміни ІКК на 42,3% 1-й групі та 54,3% у 2-й групі.

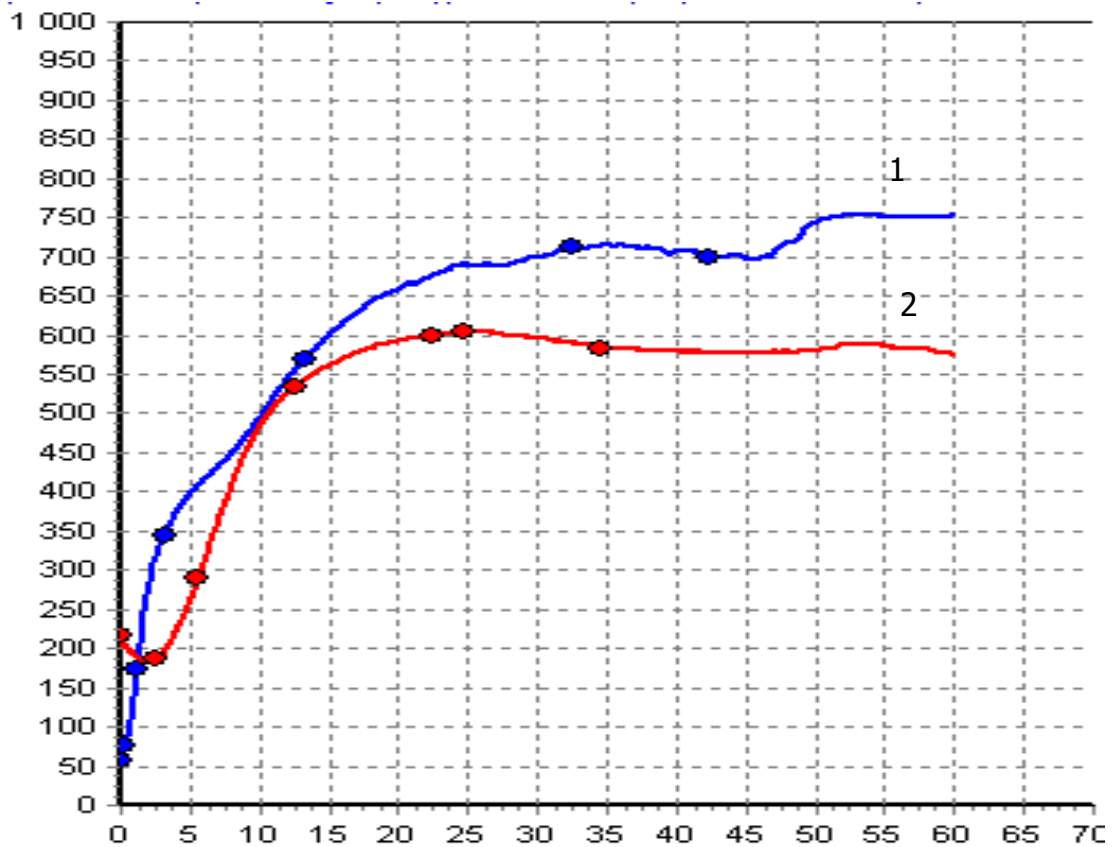
Таблиця 5.1.

Стан системи гемостазу у хворих з пухлинами репродуктивної системи в ранньому післяопераційному періоді (M ± m)

№ п/п	Показник	Норма	1 група	2 група
1	А0	222,25±/-15,33	300,04±/-2,02**	378,23±/-0,98
2	R(t ₁)	2,36±/-0,34	3,20±/-0,17	3,78±/-0,13
3	ІКК	84,3±/-10,91	113,81±/-0,87	130,43±/-0,96**
4	КТА	15,22±/-3,46	20,39±/-0,34*	24,29±/-0,27
5	ЧЗК(t ₃)	8,42±/-1,68	11,45±/-0,22	12,45±/-0,19*
6	ІКД	21,15±/-3,70	28,13±/-0,34*	34,74±/-0,38
7	ІПЗ	14,45±/-1,4	19,36±/-0,35	23,44±/-0,28
8	МА	525,45±/-70,50	703,5±/-5,47**	804,31±/-4,87
9	Т	48,50±/-4,25	30,92±/-1,15	22,15±/-1,01
10	ІРЛЗ	16,45±/-1,40	11,52±/-0,24	8,10±/-0,21*

Примітка: розбіжності достовірні в порівнянні з групою здорових, * - p < 0,05;
** - p < 0,001

Поряд з посиленням агрегаційної активності тромбоцитів у хворих з пухлинами репродуктивної системи спостерігається активація прокоагулянтної ланки гемостазу. Графічно ці зміни показників гемостазу у хворих з пухлинами репродуктивної системи представлено на рисунку 5.1.



2. 1 група

1. 2 група

Рисунок 5.1. НПТЕГ у хворих з пухлинами репродуктивної системи у ранньому післяопераційному періоді.

Виявлено статистично достовірне відхилення від норми показників НПТЕГ, (таблиця 5.1) а саме A_0 , $R(t_1)$ та ІКК, які характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів. Так, зареєстрована амплітуда показника інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК) $113,81 \pm 0,87$ відн. од. в 1 групі та $130,43 \pm 0,96$ відн. од. в 2 групі, при нормі $84,3 \pm 10,91$ відн. од., початковий показник агрегатного стану крові у час t_0 (A_0) $300,04 \pm 2,02$ відн. од. в 1 групі та $378,23 \pm 0,98$ відн. од. в 2 групі, при нормі

222,25 \pm 15,33 відн. од., час контактної фази коагуляції $R(t_1)$ 3,20 \pm 0,17 хвилин в 1 групі та 3,78 \pm 0,13 хвилин в 2 групі, при нормі 2,36 \pm 0,34, все це вказує на достовірне посилення спонтанної агрегації тромбоцитів. Було також відзначено збільшення амплітудних і укорочення часових констант гемокоагуляції. При порівнянні результатів із групою здорових отримані наступні дані: посилення показника константи тромбінової активності (КТА) на 33,3 % у 1-й групі та на 59,6 % у 2-й групі, підвищення часу згортання крові ЧЗК(t_3) на 36 % у 1-й групі та на 47,8 % у 2-й групі, прискорення індексу коагуляційного драйву(ІКД) на 33 % 1-й групі та на 64 % у 2-й групі, збільшення максимальної щільності згустку МА на 33,8 % у 1-й групі та на 53% у 2-й групі. На рисунку 5.1. представлено інтегрального графіка (гемовіскозіграму) змін агрегатного стану крові у хворих з пухлинами репродуктивної системи у ранньому післяопераційному періоді. Характер гемовіскозіграми свідчить про наявність гіперкоагуляції за рахунок підвищення активності і судинно - тромбоцитарної і прокоагулянтної ланки гемостазу, а також відхилення від норми показника, що характеризує фібринолітичну активність (ІРЛЗ) зменшення показника на 29,9% у 1-й групі та на 50,7 % у 2-й групі.

Із представлених даних зрозуміло, що у хворих 2-ї групи на фоні активації судинно - тромбоцитарної ланки гемостазу відзначається більш виражена структурна (збільшення амплітуди показника МА НПТЕГ) і хронометрична (скорочення ІКК, ІКД, КТА та ЧЗК НПТЕГ) гіперкоагуляція з підвищеною генерацією тромбіну (збільшення показника тромбінової активності A_0 , $R(t_1)$, ІКК НПТЕГ) та пригнічення фібринолітичної активності крові (ІРЛЗ) у порівнянні з 1-ю групою. Але зміни у системі гемостазу обох груп мають спрямованість у бік гіперкоагуляції, що на думку деяких авторів це пов'язано з хірургічним та анестезіологічним стресом [76, 91, 111].

Це було мотивацією для призначення антиагрегантних та антикоагулянтних препаратів у післяопераційному періоді. Так пацієнтам 1-ї групи у післяопераційному періоді упродовж 21 дня призначалась дезагрегантна терапія – курантил 25 мг 4 рази на добу та антикоагулянтна терапія упродовж 10 днів –

беміпарин 2500 1 раз на добу, а пацієнтам 2 – ї групи призначався беміпарин 2500 1 раз на добу протязі 10 днів.

Після призначення лікарських засобів у хворих обох груп були виконані НПТЕГ на 1, 3, 7, 11 та 21 добу після оперативного втручання.

На 1 добу за даними НПТЕГ (таблиця 5.2) у першій групі виявлено статистично достовірне від норми відхилення показників у сторону помірної гіпокоагуляції: показники А0, R(t₁) та ІКК, які характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів та показники, які характеризують гемокоагуляційний потенціал крові КТА, ЧЗК, ІКД, ІПС, МА, Т, а також показника, який відповідає за зміни фібрінолітичної системи крові.

Таблиця 5.2

Стан системи гемостазу у хворих з пухлинами репродуктивної системи на 1 добу після оперативного втручання (M ± m)

№ п/п	Показник	Норма	1 група	2 група
1	А0	222,25±/-15,33	198,78±/-1,08*	298,02±/-0,97
2	R(t ₁)	2,36±/-0,34	2,08±/-0,21	3,12±/-0,24
3	ІКК	84,3±/-10,91	74,87±/-1,05	110,87±/-0,94**
4	КТА	15,22±/-3,46	13,73±/-0,26**	21,57±/-0,18*
5	ЧЗК(t ₃)	8,42±/-1,68	7,66±/-0,11	12,07±/-0,21
6	ІКД	21,15±/-3,70	19,18±/-0,42	27,95±/-0,47
7	ІПС	14,45±/-1,4	13,08±/-0,37	18,95±/-0,51**
8	МА	525,45±/-70,50	471,45±/-4,81**	705,12±/-4,62
9	Т	48,50±/-4,25	54,08±/-1,98	29,12±/-2,01*
10	ІРЛЗ	16,45±/-1,40	14,85±/-0,28*	12,03±/-0,34

Примітка: розбіжності достовірні в порівнянні з групою здорових, * - p < 0,05;
** - p < 0,001

Зареєстрована амплітуда показника інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК) 74,87±/-1,05 відн. од.(в 1-й групі), при нормі 84,3±/-10,91 відн. од., початковий

показник агрегатного стану крові у час t_0 (A_0) $198,78 \pm 1,08$ відн. од. (в 1-й групі), при нормі $222,25 \pm 15,33$ відн. од., час контактної фази коагуляції $R(t_1)$ $2,03 \pm 0,23$ хвилин (в 1-й групі) при нормі $2,08 \pm 0,21$, все це вказує на достовірне зниження спонтанної агрегації тромбоцитів. Було також відзначене зниження амплітудних і подовження часових констант гемокоагуляції. При порівнянні результатів із групою здорових отримані наступні дані: послаблення показника константи тромбінової активності (КТА) на 9,8 % у першій групі, зниження часу згортання крові ЧЗК(t_3) на 10,1% у першій групі, сповільнення індексу коагуляційного драйву ІКД на 7,2 % у першій групі, зменшення максимальної щільності згустку МА на 11,1% у першій групі, уповільнення інтенсивності ретракції та лізису згустка (ІРЛЗ) на 9,8% у першій. На рисунку 5.2. представлено інтегральний графік (гемовіскозіграма) змін агрегатного стану крові у хворих з пухлинами репродуктивної системи на 1 добу після оперативного втручання.

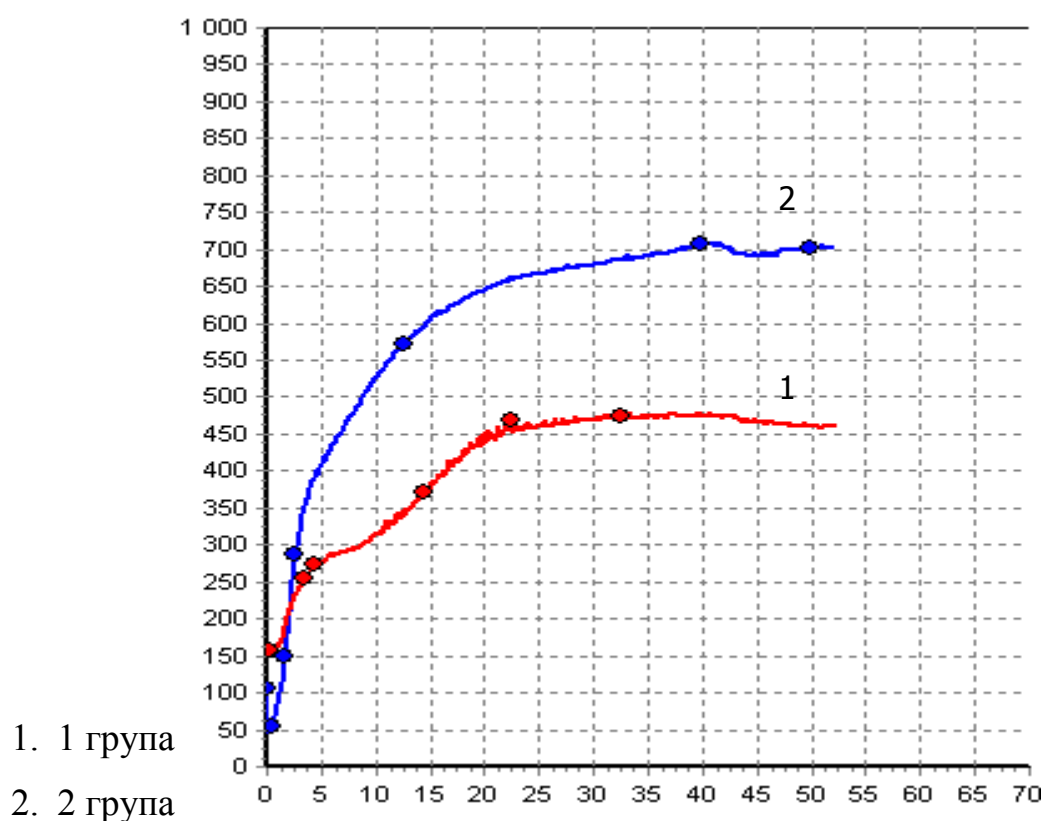


Рисунок 5.2. НПТЕГ хворих з пухлинами жіночої репродуктивної системи на 1 добу після оперативного втручання.

Характер гемовіскозіграми свідчить про наявність помірної гіпокоагуляції у першій групі за рахунок зниження активності і судинно - тромбоцитарної і прокоагулянтної ланки гемостазу, а також відхилення від норми показника, що характеризує фібринолітичну активність (ІРЛЗ).

У другій групі виявлено статистично достовірне відхилення від норми показників у сторону помірної гіперкоагуляції: показники, які характеризують гемокоагуляційний потенціал крові КТА, ЧЗК, ІКД, ІПС, МА, Т та показники A_0 , $R(t_1)$ та ІКК, які характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів, а також показника, який відповідає за зміни фібринолітичної системи крові. Зареєстрована амплітуда показника інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК) $110,87 \pm 0,94$ відн. од. (в 2-й групі), при нормі $84,3 \pm 10,91$ відн. од., початковий показник агрегатного стану крові у час t_0 (A_0) $298,02 \pm 0,97$ відн. од. (в 2-й групі), при нормі $222,25 \pm 15,33$ відн. од., час контактної фази коагуляції $R(t_1)$ $3,12 \pm 0,24$ хвилин (в 2-й групі) при нормі $2,36 \pm 0,34$, все це вказує на достовірне підвищення спонтанної агрегації тромбоцитів. Також відмічається підвищення амплітудних і скорочення часових констант гемокоагуляції. При порівнянні результатів із групою здорових отримані наступні дані: посилення КТА на 41,7% у другій групі хворих, підвищення часу згортання крові ЧЗК(t_3) на 43,3%, збільшення показника ІКД на 32,1% та підвищення МА на 34,2%. На рисунку 5.2. представлено інтегральний графік (гемовіскозіграма) змін агрегатного стану крові у хворих з пухлинами репродуктивної системи на 1 добу після оперативного втручання. Характер гемовіскозіграми свідчить про наявність помірної гіперкоагуляції у другій групі за рахунок збільшення активності і судинно - тромбоцитарної і прокоагулянтної ланки гемостазу, а також відхилення від норми показника, що характеризує фібринолітичну активність (ІРЛЗ) зменшення показника на 26,9% (таблиця 5.2).

На 3 добу були зафіксовані такі результати за даними НПТЕГ (таблиця 5.3): у першій групі виявлено статистично достовірне від норми відхилення показників у сторону помірної гіпокоагуляції, про що свідчать показники, які характеризують гемокоагуляційний потенціал крові КТА, ЧЗК, ІКД, ІПС, МА, Т та показники які

характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів A_0 , $R(t_1)$ та ІКК, а також показника, який відповідає за зміни фібрінолітичної системи крові ІРЛЗ.

Таблиця 5.3

Стан системи гемостазу у хворих з пухлинами репродуктивної на 3 добу після оперативного втручання ($M \pm m$)

№ п/п	Показник	Норма	1 група	2 група
1	A_0	222,25 \pm 15,33	211,13 \pm 1,53	282,92 \pm 1,27
2	$R(t_1)$	2,36 \pm 0,34	2,21 \pm 0,19*	3,05 \pm 0,2*
3	ІКК	84,3 \pm 10,91	79,33 \pm 1,07	107,15 \pm 0,87
4	КТА	15,22 \pm 3,46	14,23 \pm 0,25	18,16 \pm 0,21
5	ЧЗК(t_3)	8,42 \pm 1,68	8,04 \pm 0,15**	9,93 \pm 0,3**
6	ІКД	21,15 \pm 3,70	20,23 \pm 0,48	24,87 \pm 0,28
7	ІПЗ	14,45 \pm 1,4	13,64 \pm 0,43	17,14 \pm 0,38**
8	МА	525,45 \pm 70,50	492,24 \pm 5,64	617,92 \pm 8,01
9	T	48,50 \pm 4,25	51,60 \pm 1,58	40,09 \pm 1,24
10	ІРЛЗ	16,45 \pm 1,40	17,38 \pm 0,15*	13,85 \pm 0,27*

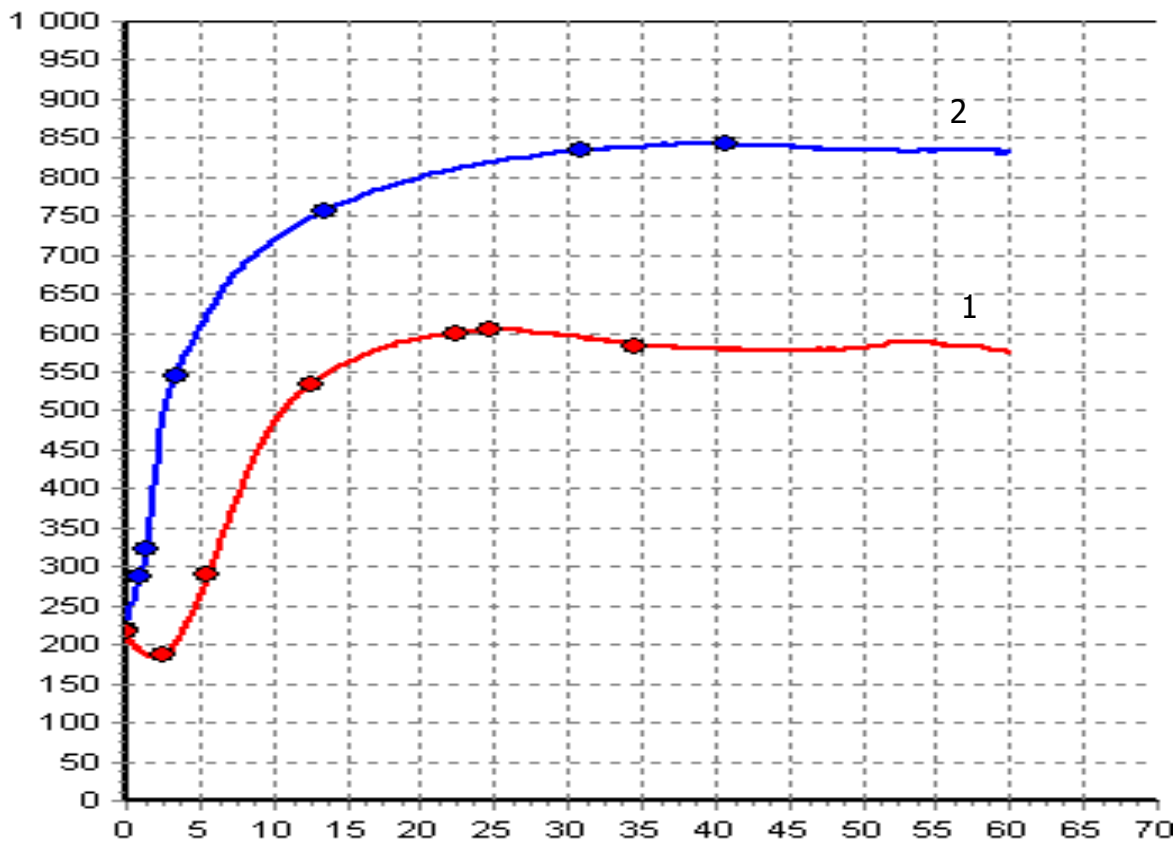
Примітка: розбіжності достовірні в порівнянні з групою здорових, * - $p < 0,05$;
** - $p < 0,001$

Так у пацієнтів 1 – ї групи показники, що відповідають за судинно – тромбоцитарний компонент системи гемостазу на 3 добу знаходились у межах норми, про що свідчить зареєстрована амплітуда показника інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК) 79,33 \pm 1,07 відн. од.(в 1-й групі), при нормі 84,3 \pm 10,91 відн. од., початковий показник агрегатного стану крові у час (A_0) 211,13 \pm 1,53 відн. од., при нормі 222,25 \pm 15,33 відн. од., час контактної фази коагуляції $R(t_1)$ 2,21 \pm 0,19 хвилин при нормі 2,36 \pm 0,34 хвилин. При порівнянні показників, які відображають амплітудні та хронометричні константи гемокоагуляції НПТЕГ отриманих у 1 – й групі пацієнтів із групою здорових

отримані наступні дані: показник константи тромбінової активності (КТА) $14,23 \pm 0,25$ відн. од., при нормі $15,22 \pm 3,46$ відн. од., час згортання крові ЧЗК(t_3) $8,04 \pm 0,15$ хвилин, при нормі $8,42 \pm 1,68$ хвилин, індекс коагуляційного драйву ІКД $20,23 \pm 0,48$ відн. од. при нормі $21,15 \pm 3,70$ відн. од., показник максимальної щільності згустку МА $492,24 \pm 5,64$ відн. од. при нормі $525,45 \pm 70,50$ відн. од., інтенсивність ретракції та лізису згустка (ІРЛЗ) $17,38 \pm 0,15$ відн. од. при нормі $16,45 \pm 1,40$ відн. од. На рисунку 5.3. представлений інтегральний графік (гемовіскозіграма) змін агрегатного стану крові у хворих з пухлинами репродуктивної системи на 3 добу після оперативного втручання. Характер гемовіскозіграми свідчить про наявність нормокоагуляції у пацієнтів першої групи.

У 2 - й групі пацієнтів як і раніше зберігалась гіперкоагуляція з тенденцією у сторону нормокоагуляції, але продовжувало спостерігатись підвищення агрегації, про що свідчили показники A_0 , $R(t_1)$ та ІКК, які характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів. Були зареєстровані такі результати: показник інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК), $107,15 \pm 0,87$ відн. од. при нормі $84,3 \pm 10,91$ відн. од., початковий показник агрегатного стану крові у час (A_0) $282,92 \pm 1,27$ відн. од. при нормі $222,25 \pm 15,33$ відн. од., час контактної фази коагуляції $R(t_1)$ $3,05 \pm 0,2$ хвилин при нормі $2,36 \pm 0,34$ хвилин, все це вказує на статистично достовірне підвищення спонтанної агрегації тромбоцитів. У сторону помірної гіперкоагуляції свідчили показники, які характеризують гемокоагуляційний потенціал крові КТА, ЧЗК, ІКД, ІПС, МА, Т, а також показник, який відповідає за зміни фібрінолітичної системи крові. При порівнянні результатів із групою здорових були отримані наступні результати: показник константи тромбінової активності (КТА) $18,16 \pm 0,21$ відн. од., при нормі $15,22 \pm 3,46$ відн. од., час згортання крові ЧЗК(t_3) $9,93 \pm 0,3$ хвилин, при нормі $8,42 \pm 1,68$ хвилин, індекс коагуляційного драйву ІКД $24,87 \pm 0,28$ відн. од. при нормі $21,15 \pm 3,70$ відн. од., показник максимальної щільності згустку МА $617,92 \pm 8,01$ відн. од. при нормі $525,45 \pm 70,50$ відн. од., інтенсивність ретракції та лізису згустка (ІРЛЗ) $13,85 \pm 0,27$ відн. од. при нормі $16,45 \pm 1,40$ відн. од. На рисунку 5.3. представлено інтегральний графік (гемовіскозіграма) змін агрегатного стану крові у хворих з пухлинами репродуктивної системи на 3 добу

після оперативного втручання. Характер гемовіскозіграми свідчить про наявність помірної гіперкоагуляції у другій групі за рахунок збільшення активності і судинно - тромбоцитарної і прокоагулянтної ланки гемостазу, а також відхилення від норми показника, що характеризує фібринолітичну активність.



1. 1 група

2. 2 група

Рисунок 5.3. НПТЕГ у хворих з пухлинами репродуктивної системи на 3 добу після оперативного втручання.

На 7 добу (таблиця 5.4) У першій групі виявлено, що показники НПТЕГ статистично від норми не відрізнялися. Це свідчить про те, що у хворих з пухлинами репродуктивної системи 1 – і групи стан гемокоагуляції на 7 добу можна розцінювати як нормокоагуляцію.

Таблиця 5.4

Стан системи гемостазу у хворих з пухлинами репродуктивної на 7 добу після оперативного втручання ($M \pm m$)

№ п/п	Показник	Норма	1 група	2 група
1	A0	222,25 \pm -15,33	215,14 \pm -0,94	274,26 \pm -1,20
2	R(t ₁)	2,36 \pm -0,34	2,27 \pm -0,17*	2,86 \pm -0,15**
3	ІКК	84,3 \pm -10,91	84,01 \pm -0,49	101,16 \pm -0,54
4	КТА	15,22 \pm -3,46	15,03 \pm -0,14	16,32 \pm -0,23
5	ЧЗК(t ₃)	8,42 \pm -1,68	8,10 \pm -0,24**	9,05 \pm -0,14*
6	ІКД	21,15 \pm -3,70	20,24 \pm -0,36	23,05 \pm -0,41
7	ІПС	14,45 \pm -1,4	13,84 \pm -0,26	16,52 \pm -0,19
8	МА	525,45 \pm -70,50	517,24 \pm -5,06	590,45 \pm -7,62
9	T	48,50 \pm -4,25	50,26 \pm -1,68*	42,35 \pm -1,37**
10	ІРЛЗ	16,45 \pm -1,40	15,48 \pm -0,32	12,61 \pm -0,19

Примітка: розбіжності достовірні в порівнянні з групою здорових, * - $p < 0,05$;
** - $p < 0,001$

Про це свідчать показники A0, R(t₁) та ІКК, які характеризують судинно – тромбоцитарний компонент системи гемостазу та показники, які характеризують гемокоагуляційний потенціал крові КТА, ЧЗК, ІКД, ІПС, МА, T, а також показника ІРЛЗ, який відповідає за зміни фібрінолітичної системи крові. Зареєстрована амплітуда показника інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК) 84,01 \pm -0,49 відн. од., при нормі 84,3 \pm -10,91 відн. од., початковий показник агрегатного стану крові у час t₀ (A₀) 215,14 \pm -0,94 відн. од., при нормі 222,25 \pm -15,33 відн. од., час контактної фази коагуляції R(t₁) 2,27 \pm -0,17 хвилин при нормі 2,36 \pm -0,34, все це вказує на достовірне зниження спонтанної агрегації тромбоцитів. Були отримані такі результати амплітудних і часових констант НПТЕГ: показник константи тромбінової активності (КТА) 15,03 \pm -0,14 відн. од., при нормі 15,22 \pm -3,46 відн. од., час згортання крові ЧЗК(t₃) 8,10 \pm -0,24 хвилин, при нормі 8,42 \pm -1,68 хвилин, індекс

коагуляційного драйву ІКД $20,24 \pm 0,36$ відн. од. при нормі $21,15 \pm 3,70$ відн. од., показник максимальної щільності згустку МА $517,24 \pm 5,06$ відн. од. при нормі $525,45 \pm 70,50$ відн. од., інтенсивність ретракції та лізису згустка (ІРЛЗ) $15,48 \pm 0,32$ відн. од. при нормі $16,45 \pm 1,40$ відн. од. На рисунку 4.2.4. представлено інтегральний графік (гемовіскозіграма) у хворих з пухлинами жіночої репродуктивної системи на 7 добу після оперативного втручання. На малюнку показники гемовіскозіграми свідчать про наявність нормокоагуляції у першій групі за рахунок підтримання активності судинно – тромбоцитарної, прокоагулянтної та фібринолітичної ланки гемостазу.

У 2 – й групі хворих на 7 добу спостерігалась неоднозначна картина, на фоні зсуву стану коагуляційного потенціалу крові у бік нормокоагуляції зберігалось статистично достовірне підвищення судинно – тромбоцитарного компоненту системи гемостазу, про що свідчили показники A_0 , $R(t_1)$ та ІКК, які характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів. Зареєстрована амплітуда показника інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК) $101,16 \pm 0,54$ відн. од. при нормі $84,3 \pm 10,91$ відн. од., початковий показник агрегатного стану крові у час t_0 (A_0) $274,26 \pm 1,20$ відн. од. при нормі $222,25 \pm 15,33$ відн. од., час контактної фази коагуляції $R(t_1)$ $2,86 \pm 0,15$ хвилин при нормі $2,36 \pm 0,34$.

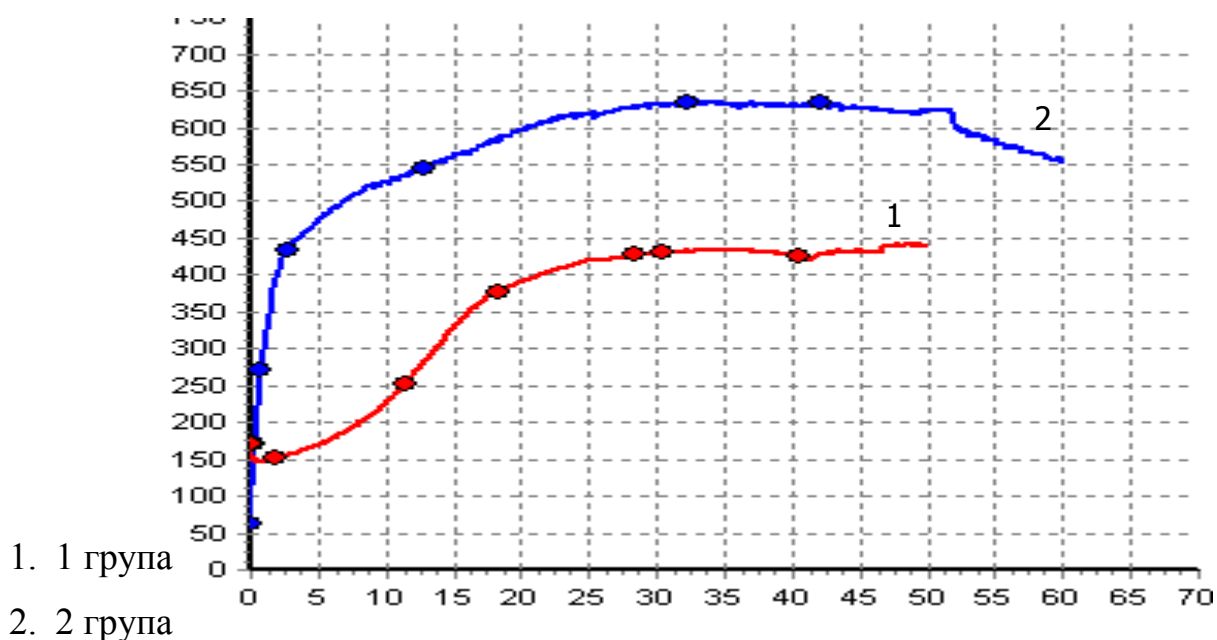


Рисунок 5.4. НПТЕГ у хворих з пухлинами жіночої репродуктивної системи на 7 добу після оперативного втручання.

При порівнянні результатів із групою здорових були отримані наступні результати: показник константи тромбінової активності (КТА) $16,32 \pm 0,23$ відн. од., при нормі $15,22 \pm 3,46$ відн. од., час згортання крові ЧЗК(t_3) $9,05 \pm 0,14$ хвилин, при нормі $8,42 \pm 1,68$ хвилин, індекс коагуляційного драйву ІКД $23,05 \pm 0,41$ відн. од. при нормі $21,15 \pm 3,70$ відн. од., показник максимальної щільності згустку МА $590,45 \pm 7,62$ відн. од. при нормі $525,45 \pm 70,50$ відн. од., інтенсивність ретракції та лізису згустка (ІРЛЗ) $12,61 \pm 0,19$ відн. од. при нормі $16,45 \pm 1,40$ відн. од. На рисунку 5.4. представлено інтегральною графік (гемовіскозіграма) змін агрегатного стану крові у хворих з пухлинами репродуктивної системи на 7 добу після оперативного втручання. Характер гемовіскозіграми свідчить про наявність нормокоагуляції на фоні збереження підвищеної агрегації. (таблиця 5.4).

На 11 добу (таблиця 5.5) у першій групі показники НПТЕГ були схожі з показниками на 7 добу після оперативного втручання. Це свідчить про те, що у хворих з пухлинами репродуктивної системи 1 – ї групи стан гемокоагуляції на 11 добу - нормокоагуляція.

Таблиця 5.5.

Стан системи гемостазу у хворих з пухлинами репродуктивної на 11 добу після оперативного втручання ($M \pm m$)

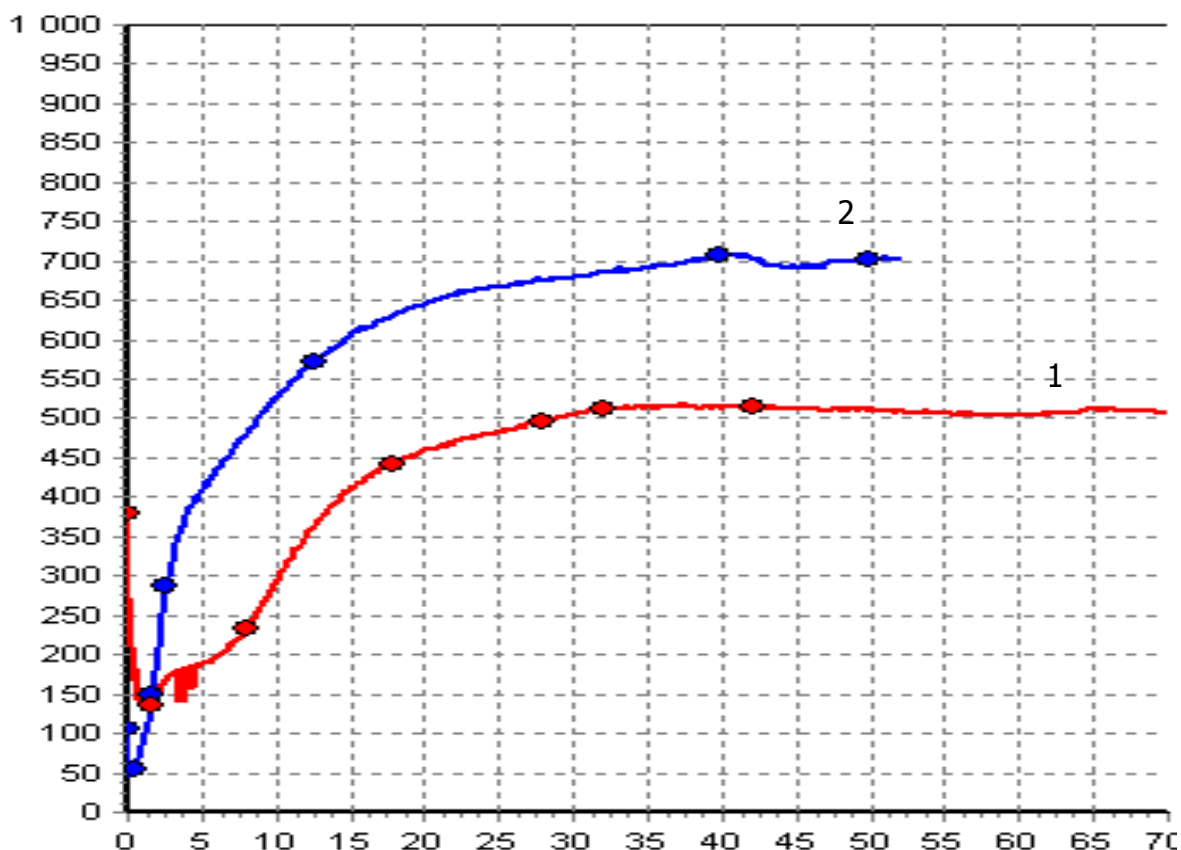
№ п/п	Показник	Норма	1 група	2 група
1	A0	$222,25 \pm 15,33$	$220,14 \pm 0,94$	$254,69 \pm 1,07$
2	R(t_1)	$2,36 \pm 0,34$	$2,31 \pm 0,23$ * *	$2,82 \pm 0,18$ * *
3	ІКК	$84,3 \pm 10,91$	$84,05 \pm 0,75$	$98,31 \pm 0,94$
4	КТА	$15,22 \pm 3,46$	$15,16 \pm 0,16$	$15,99 \pm 0,17$
5	ЧЗК(t_3)	$8,42 \pm 1,68$	$8,35 \pm 0,34$ *	$8,95 \pm 0,21$ *
6	ІКД	$21,15 \pm 3,70$	$21,09 \pm 0,14$	$22,54 \pm 0,24$
7	ІПЗ	$14,45 \pm 1,4$	$14,15 \pm 0,61$	$15,81 \pm 0,49$
8	МА	$525,45 \pm 70,50$	$520,23 \pm 5,26$	$540,32 \pm 6,23$
9	T	$48,50 \pm 4,25$	$51,23 \pm 2,05$ *	$44,68 \pm 1,87$ *
10	ІРЛЗ	$16,45 \pm 1,40$	$15,95 \pm 0,32$	$14,57 \pm 0,17$

Примітка: розбіжності достовірні в порівнянні з групою здорових, * - $p < 0,05$;
 ** - $p < 0,001$

Так показники A_0 , $R(t_1)$ та ІКК, які характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів та показники, які характеризують гемокоагуляційний потенціал крові КТА, ЧЗК, ІКД, ІПС, МА, Т, а також показник, який відповідає за зміни фібрінолітичної системи крові знаходились у межах норми. Показник інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК) - $84,05 \pm 0,75$ відн. од. при нормі $84,3 \pm 10,91$ відн. од., початковий показник агрегатного стану крові у час t_0 (A_0) $254,69 \pm 1,07$ відн. од. при нормі $222,25 \pm 15,33$ відн. од., час контактної фази коагуляції $R(t_1)$ $2,82 \pm 0,18$ хвилин при нормі $2,36 \pm 0,34$, все це вказує на збереження нормального рівня спонтанної агрегації тромбоцитів. Показники НПТЕГ, які характеризують коагуляційну ланку системи гемостазу теж були у межах норми, а саме: показник константи тромбінової активності (КТА) $15,16 \pm 0,16$ відн. од., при нормі $15,22 \pm 3,46$ відн. од., час згортання крові ЧЗК(t_3) $8,35 \pm 0,34$ хвилин, при нормі $8,42 \pm 1,68$ хвилин, індекс коагуляційного драйву ІКД $21,09 \pm 0,14$ відн. од. при нормі $21,15 \pm 3,70$ відн. од., показник максимальної щільності згустку МА $520,23 \pm 5,26$ відн. од. при нормі $525,45 \pm 70,50$ відн. од., інтенсивність ретракції та лізису згустка (ІРЛЗ) $15,95 \pm 0,32$ відн. од. при нормі $16,45 \pm 1,40$ відн. од.

У 2 – й групі хворих на 11 добу продовжувала спостерігатись різноспрямованість коагуляційного потенціалу крові з судинно – тромбоцитарним гемостазом. Про що свідчили показники A_0 , $R(t_1)$ та ІКК, які характеризують агрегаційну здатність крові та мали напрямок у бік посилення агрегаційних властивостей: інтенсивність контактної фази коагуляції (ІКК) - $98,31 \pm 0,94$ відн. од. при нормі $84,3 \pm 10,91$ відн. од., початковий показник агрегатного стану крові у час t_0 (A_0) $254,69 \pm 1,07$ відн. од. при нормі $222,25 \pm 15,33$ відн. од., час контактної фази коагуляції $R(t_1)$ $2,82 \pm 0,18$ 5 хвилин при нормі $2,36 \pm 0,34$ хвилин. Показники коагуляційної ланки системи гемостазу відповідали нормальним показникам НПТЕГ: константа тромбінової активності (КТА) $15,99 \pm 0,17$ відн. од., при нормі $15,22 \pm 3,46$ відн. од., час згортання крові ЧЗК(t_3) $8,95 \pm 0,21$ хвилин, при нормі

8,42 \pm 1,68 хвилин, індекс коагуляційного драйву ІКД 22,54 \pm 0,24 відн. од. при нормі 21,15 \pm 3,70 відн. од., показник максимальної щільності згустку МА 540,32 \pm 6,23 відн. од. при нормі 525,45 \pm 70,50 відн. од., інтенсивність ретракції та лізису згустка (ІРЛЗ) 14,57 \pm 0,17 відн. од. при нормі 16,45 \pm 1,40 відн. од. На рисунку 4.2.5. представлено інтегральний графік (гемовіскозіграма) у хворих з пухлинами жіночої репродуктивної системи на 11 добу після оперативного втручання.



1. 1 група

2. 2 група

Рисунок 5.5. НПТЕГ у хворих з пухлинами жіночої репродуктивної системи на 11 добу після оперативного втручання.

На малюнку показники гемовіскозіграми свідчать про наявність нормокоагуляції у першій групі за рахунок підтримання активності судинно – тромбоцитарної, прокоагулянтної та фібринолітичної ланки гемостазу та про наявність нормокоагуляції на фоні збереження підвищеної агрегації у 2 – ї групі хворих.

У 1 - й групі хворих на 21 добу після оперативного втручання (таблиця 5.6) показники судинно – тромбоцитарної, коагуляційної та фібрінолітичної ланок системи гемостазу НПТЕГ були в межах норми, що ще раз підтверджувало адекватність призначеної схеми лікування.

Таблиця 5.6

Стан системи гемостазу у хворих з пухлинами репродуктивної на 21 добу після оперативного втручання ($M \pm m$)

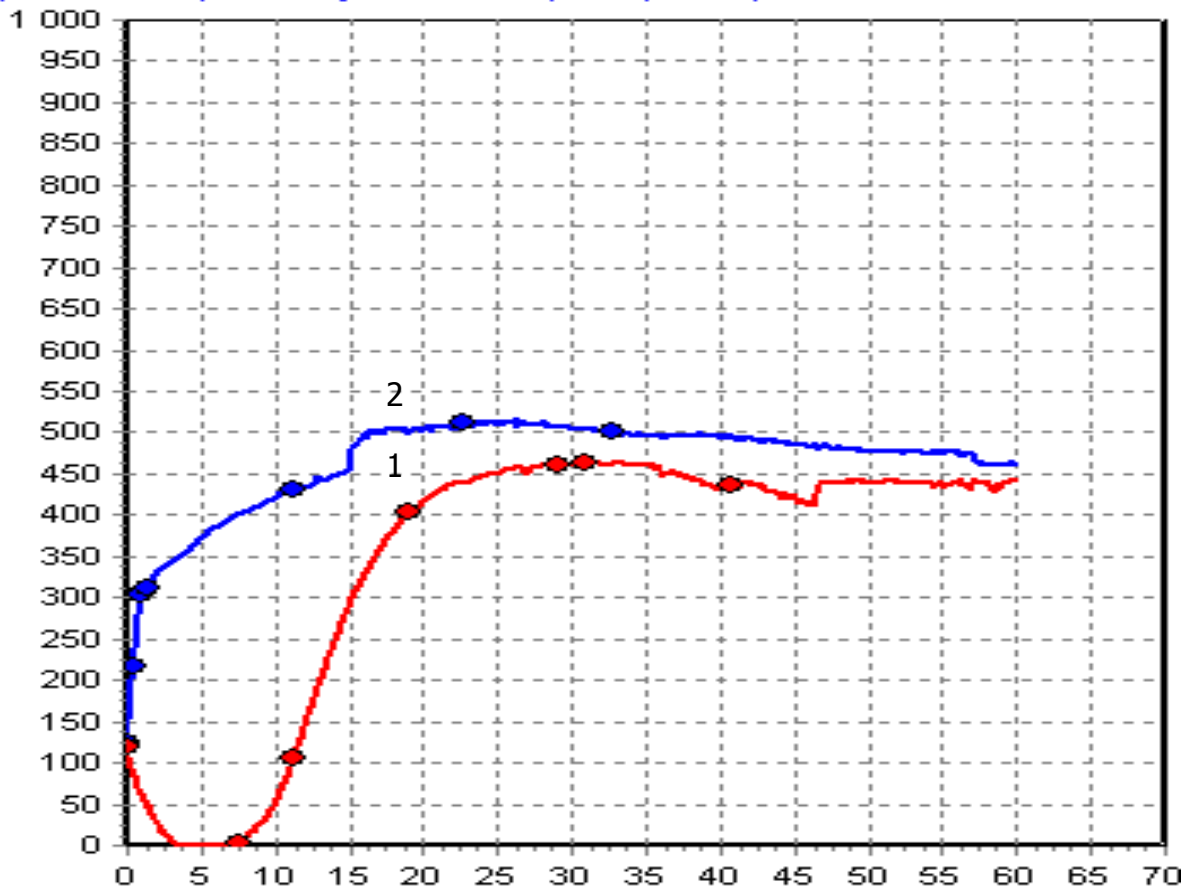
№ п/п	Показник	Норма	1 група	2 група
1	A0	222,25+/-15,33	221,08+/-1,74*	245,48+/-0,95
2	R(t ₁)	2,36+/-0,34	2,42+/-0,25	2,79+/-0,27**
3	ІКК	84,3+/-10,91	84,21+/-1,07	98,02+/-0,94
4	КТА	15,22+/-3,46	15,45+/-0,22	15,64+/-0,31
5	ЧЗК(t ₃)	8,42+/-1,68	8,47+/-0,35**	8,64+/-0,018*
6	ІКД	21,15+/-3,70	21,54+/-0,14	21,97+/-0,11
7	ІПЗ	14,45+/-1,4	14,63+/-0,45	14,95+/-0,34*
8	МА	525,45+/-70,50	524,98+/-2,98	531,01+/-6,12
9	T	48,50+/-4,25	48,54+/-1,07*	47,35+/-1,63
10	ІРЛЗ	16,45+/-1,40	16,33+/-0,24	15,97+/-0,42*

Примітка: розбіжності достовірні в порівнянні з групою здорових, * - $p < 0,05$;
** - $p < 0,001$

Це знаходить підтвердження в показниках НПТЕГ: A0, R(t₁) та ІКК, які характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів: інтенсивність контактної фази коагуляції (ІКК) - 84,21+/-1,07 відн. од. при нормі 84,3+/-10,91 відн. од., початковий показник агрегатного стану крові у час t₀ (A₀) 221,08+/-1,74 відн. од. при нормі 222,25+/-15,33 відн. од., час контактної фази коагуляції R(t₁) 2,42+/-0,25 хвилин при нормі 2,36+/-0,34. Показники НПТЕГ, які характеризують коагуляційну ланку системи гемостазу теж були у межах норми, а саме: показник константи тромбінової

активності (КТА) $15,45 \pm 0,22$ відн. од., при нормі $15,22 \pm 3,46$ відн. од., час згортання крові ЧЗК(t_3) $8,47 \pm 0,35$ хвилин, при нормі $8,42 \pm 1,68$ хвилин, індекс коагуляційного драйву ІКД $21,54 \pm 0,14$ відн. од. при нормі $21,15 \pm 3,70$ відн. од., показник максимальної щільності згустку МА $524,98 \pm 2,98$ відн. од. при нормі $525,45 \pm 70,50$ відн. од., інтенсивність ретракції та лізису згустка (ІРЛЗ) $16,33 \pm 0,24$ відн. од. при нормі $16,45 \pm 1,40$ відн. од.

У 2 – й групі хворих на 21 добу зберігалась різноспрямованість коагуляційного потенціалу крові та судинно – тромбоцитарним гемостазом. Про що свідчили показники A_0 , $R(t_1)$ та ІКК, які характеризують агрегаційну здатність крові та мали напрямок у бік посилення агрегаційних властивостей: інтенсивність контактної фази коагуляції (ІКК) - $98,02 \pm 0,94$ відн. од. при нормі $84,3 \pm 10,91$ відн. од., початковий показник агрегатного стану крові у час t_0 (A_0) $245,48 \pm 0,95$ відн. од. при нормі $222,25 \pm 15,33$ відн. од., час контактної фази коагуляції $R(t_1)$ $2,79 \pm 0,27$ хвилин при нормі $2,36 \pm 0,34$ хвилин. Показники коагуляційної ланки системи гемостазу відповідали нормальним показникам НПТЕГ: константа тромбінової активності (КТА) $15,64 \pm 0,31$ відн. од., при нормі $15,22 \pm 3,46$ відн. од., час згортання крові ЧЗК(t_3) $8,64 \pm 0,18$ хвилин, при нормі $8,42 \pm 1,68$ хвилин, індекс коагуляційного драйву ІКД $21,97 \pm 0,11$ відн. од. при нормі $21,15 \pm 3,70$ відн. од., показник максимальної щільності згустку МА $531,01 \pm 6,12$ відн. од. при нормі $525,45 \pm 70,50$ відн. од., інтенсивність ретракції та лізису згустка (ІРЛЗ) $15,97 \pm 0,42$ відн. од. при нормі $16,45 \pm 1,40$ відн. од. На малюнку 5.6. представлено інтегральний графік (гемовіскозіграма) у хворих з пухлинами жіночої репродуктивної системи на 21 добу після оперативного втручання.



1. 1 група

2. 2 група

Рисунок 5.6. НПТЕГ у хворих з пухлинами жіночої репродуктивної системи на 21 добу після оперативного втручання.

На малюнку картина схожа на динаміку показників 21 доби, а саме показники гемовіскозіграми свідчать про наявність нормокоагуляції у першій групі за рахунок підтримання активності судинно – тромбоцитарної, прокоагулянтної та фібринолітичної ланки гемостазу та про наявність нормокоагуляції на фоні збереження підвищеної агрегації у 2 – ї групі хворих.

ПІДСУМОК (ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ)

Пухлини жіночої репродуктивної системи належать до найбільш поширених гінекологічних захворювань, що вимагають оперативного лікування. До 80% гінекологічних операцій проводиться за показаннями, пов'язаних з пухлинами репродуктивної системи [26, 34, 55, 111].

При обстеженні хворих з пухлинами репродуктивної системи виявляється підвищений (до 94 - 100%) протромбіновий індекс, гіперфібриногенемія, що перевищує в 1,8 разів показник в контрольній групі, патологічні зрушення ПОЛ, укладаючися в підвищеному вмісті МДА і нижчою резистентності еритроцитів в порівнянні з нормою [35, 37, 41, 107]. В післяопераційному періоді на 1-3 добу відзначаються ще більш глибокі патологічнихські зрушення, які є доказом виснаження компенсаторних резервів організму хворих з пухлинами репродуктивної системи, у яких операційний стрес може служити причиною післяопераційних тромбоемболічних та кардіо-динамічних порушень. [12, 20, 44, 70]. Можливо це пов'язано з недостатнім вивченням ролі дисемінованого внутрісудинного згортання крові в патогенезі тромбоутворення та підвищеної кровоточивості у відповідь на операційну травму. В зв'язку з цим нам уявлялося перспективним вивчити стан взаємозалежних систем гемостазу у хворих з пухлинами репродуктивної системи періопераційному періоді як при неускладненому перебігу, так і при тромбозах, тромбоемболіях, кровотечах і на цій основі визначити діагностичні критерії розвитку тромбогеморагічних ускладнень, а також шляхи їх профілактики і комплексної корекції.

В даний час не викликає сумніву, що ключовою ланкою в комплексі профілактичних заходів щодо попередження післяопераційних флєботромбозів і зв'язаних з ними тромбоемболій, є раннє виявлення контингенту хворих з високим ризиком розвитку тромботичних ускладнень. Діагностика стану тромбонебезпеки на доопераційному етапі дозволяє здійснювати своєчасну й адекватну корекцію виявлених розладів агрегатного стану крові, яка виконує роль превентивної терапії післяопераційних тромбоутворювальних процесів [7; 10; 13; 25; 29; 41; 121].

В нашій роботі для виявлення закономірностей розладів агрегатного стану крові була досліджена система гемостазу у 104 хворих з пухлинами жіночої репродуктивної системи до операції і зміни стану гемокоагуляції в результаті оперативного втручання. Проведені дослідження в передопераційному періоді встановили активацію судинно – тромбоцитарної ланки гемостазу за даними НПТЕГ: підвищення показників інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК), початкового показника агрегатного стану крові у час t_0 (A_0) та показника часу контактної фази коагуляції $R(t_1)$. Крім того, активувалася плазмова ланка системи гемостазу про що свідчало підвищення таких амплітудних та хронометричних показників НПТЕГ як КТА, ЧЗК, ІКД, ІПС, МА, Т, також спостерігались зміни фібринолітичної активності крові про що свідчив показник ІРЛЗ. Ці результати підтверджуються і даними літератури [77, 79]. Таким чином, треба враховувати перевагу процесів тромбоутворення над процесами фібринолізу у даного контингенту хворих і розцінювати активацію агрегації тромбоцитів як додатковий фактор, що бере участь у забезпеченні механізмів гіперкоагуляційного стану.

Виявлені у хворих з пухлинами жіночої репродуктивної системи 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.

Для виявлення закономірностей змін агрегатного стану крові в післяопераційному періоді система гемостазу була досліджена в динаміці у 104 хворих, яким здійснено оперативне втручання у хворих з пухлинами жіночої репродуктивної системи. Визначення імовірності внутрісудинного тромбоутворення стало більш результативним та достовірним після використання у практиці досліджень методу НПТЕГ, який дозволяє оцінити стан всіх ланок системи гемостазу, у тому числі і судинно - тромбоцитарної.

З метою визначення найбільш раціональної програми профілактики післяопераційних тромбогеморагічних ускладнень ми досліджували 1 групу хворих ($n = 52$), яким оперативне втручання здійснено під подовженою епідуральною анестезією та яким, за 8 годин до операції підшкірно призначався беміпарин 2500 та курантил 50 мг 3 рази на добу, та на протязі 10 діб після оперативного втручання призначався беміпарин 2500 підшкірно та курантил 25 мг 4 рази на добу. Вибір таких препаратів обумовлений наступними перевагами в порівнянні з іншими комбінаціями низькомолекулярних гепаринів: відносно великий обсяг вивченості; більш виражений вплив на вихід у кровообіг тканевого інгібітору зовнішнього шляху згортання; найбільший профібринолітичний ефект; найбільша максимальна плазмова активність, тривалість часу дії та напіввиведення; мінімальна геморагічна активність [43; 57; 129; 150].

Моніторинг профілактики беміпарином з курантилом проводився по тим же гемостазіологічним параметрам, що й в іншій групі. З усіх показників самим чуттєвим для контролю за терапією беміпарином з курантилом були показники інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК), початковий показник агрегатного стану крові у час t_0 (A_0), час контактної фази коагуляції $R(t_1)$ НПТЕГ, які дозволяли швидко (протягом 10 – 15 хвилин) одержати достовірні дані про стан судинно – тромбоцитарної ланки гемостазу, динаміка цих показників НПТЕГ у порівнянні з показниками НПТЕГ 2 – ї групи зображена на Рисунках 4.1, 4.2, 4.3. Показники коагуляційної ланки - КТА, ЧЗК, ІКД, ІПС, МА, Т, динаміка цих показників НПТЕГ у порівнянні з показниками НПТЕГ 2 – ї групи зображена на Рисунках 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9. Вже на першу добу амплітуда показника інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК) $74,87 \pm 1,05$ відн. од. (в 1-й групі), при нормі $84,3 \pm 10,91$ відн. од., початковий показник агрегатного стану крові у час t_0 (A_0) $198,78 \pm 1,08$ відн. од. (в 1-й групі), при нормі $222,25 \pm 15,33$ відн. од., час контактної фази коагуляції $R(t_1)$ $2,03 \pm 0,23$ хвилин (в 1-й групі) при нормі $2,08 \pm 0,21$, все це вказує на достовірне зниження спонтанної агрегації тромбоцитів. Було також відзначене зниження амплітудних і подовження часових констант гемокоагуляції. При порівнянні результатів із групою здорових отримані наступні дані: послаблення показника

константи тромбінової активності (КТА) на 9,8 % у першій групі, зниження часу згортання крові ЧЗК(t_3) на 10,1% у першій групі, сповільнення індексу коагуляційного драйву ІКД на 7,2 % у першій групі, зменшення максимальної щільності згустку МА на 11,1% у першій групі, уповільнення інтенсивності ретракції та лізису згустка (ІРЛЗ) на 9,8% (Рисунок 4.10). Аналіз агрегатного стану крові у хворих з пухлинами жіночої репродуктивної системи у динаміці показує можливість використання методу НПТЕГ для ранньої діагностики ступеня розладів гемостазу і контролю проведення антикоагулянтної терапії.

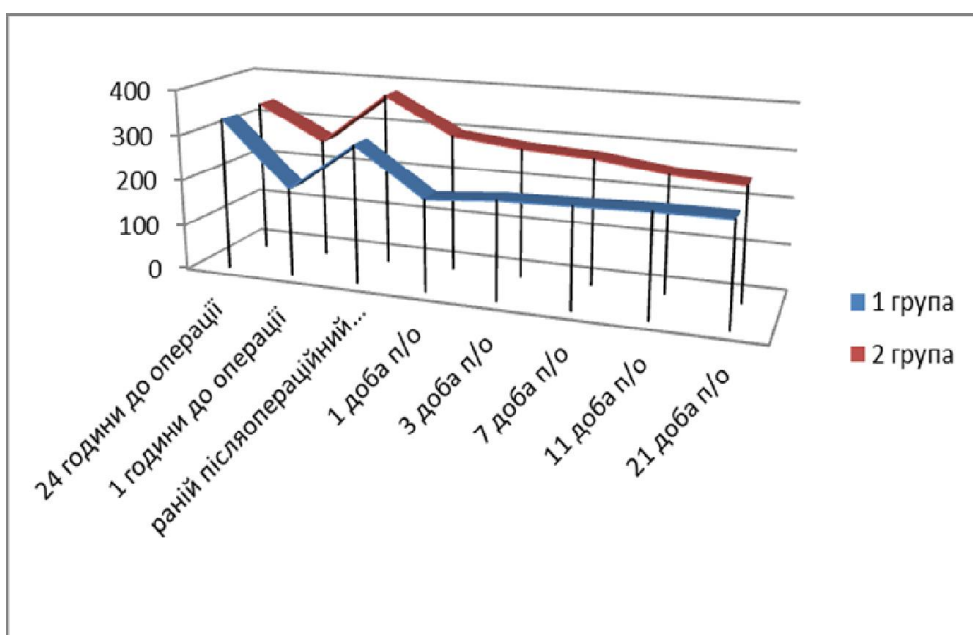


Рисунок 1. Динаміка показника A_0 на протязі дослідження.

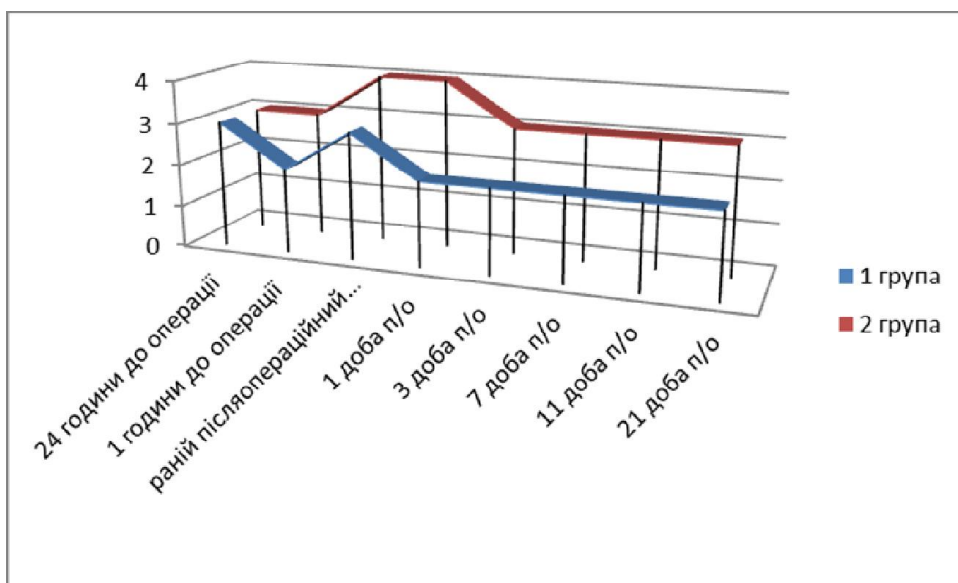


Рисунок 2. Динаміка показника $R(t_1)$ на протязі дослідження.

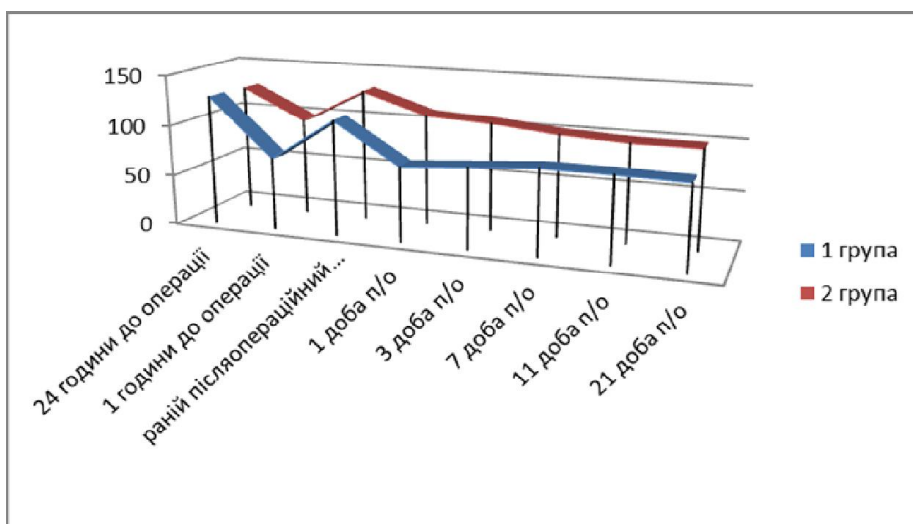


Рисунок 3. Динаміка показника ІКК на протязі дослідження.

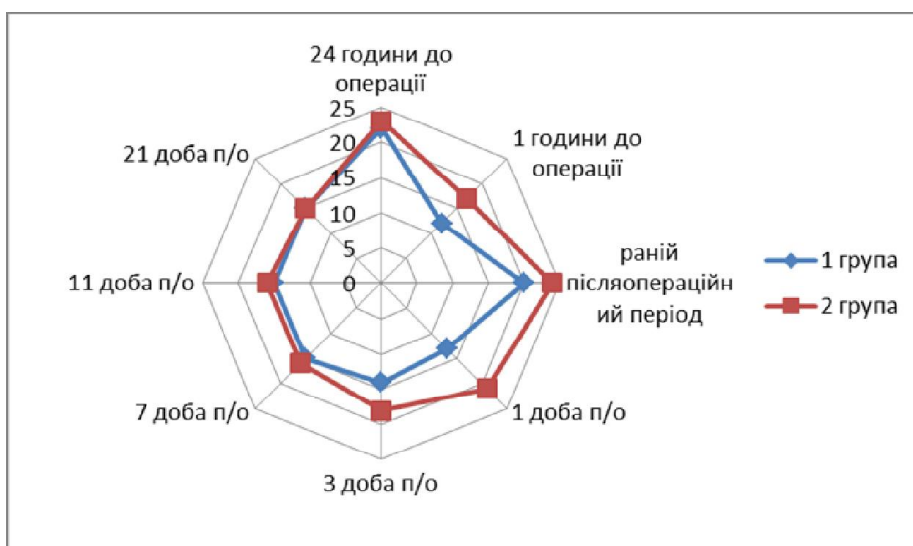


Рисунок 4. Динаміка показника КТА на протязі дослідження.

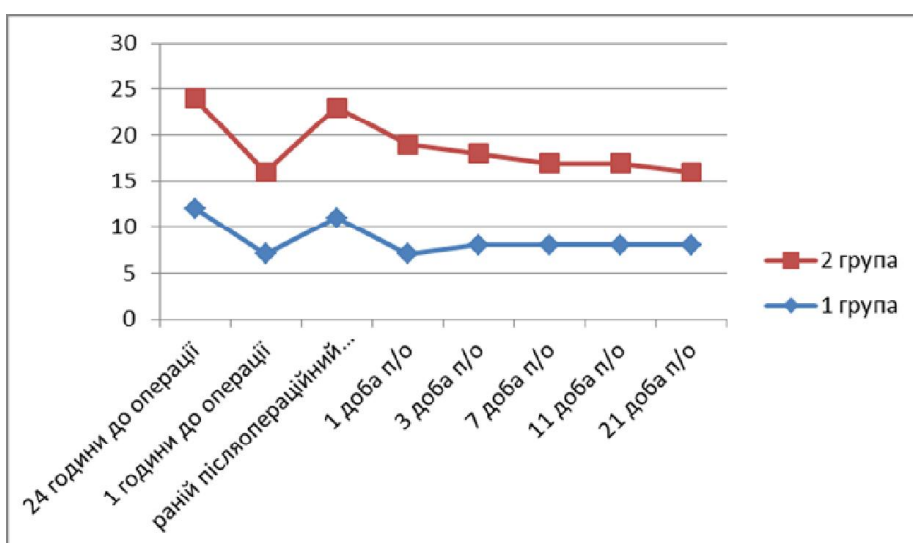


Рисунок 5. Динаміка показника ЧЗК(t_3) на протязі дослідження.

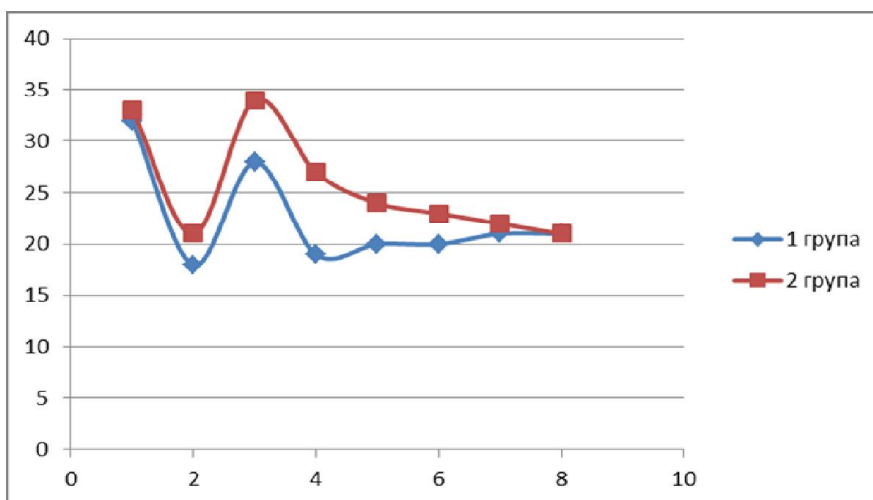


Рисунок 6. Динаміка показника ІКД на протязі дослідження.

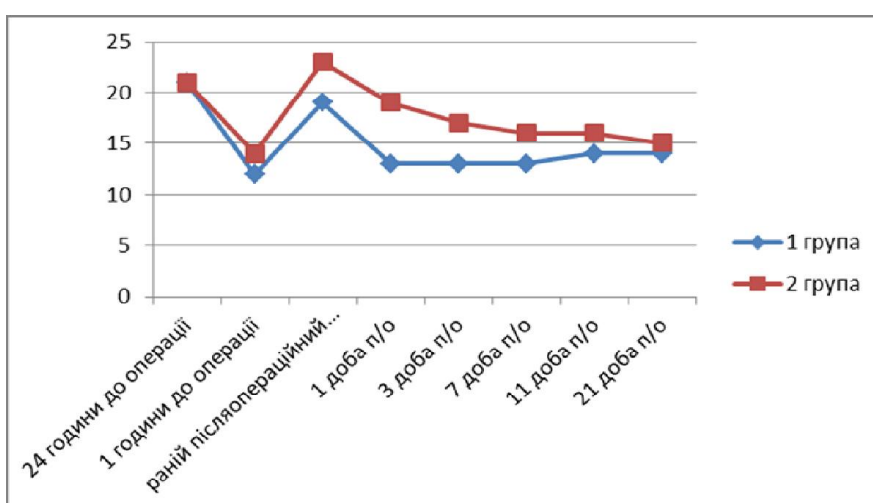


Рисунок 7. Динаміка показника ІПС на протязі дослідження.

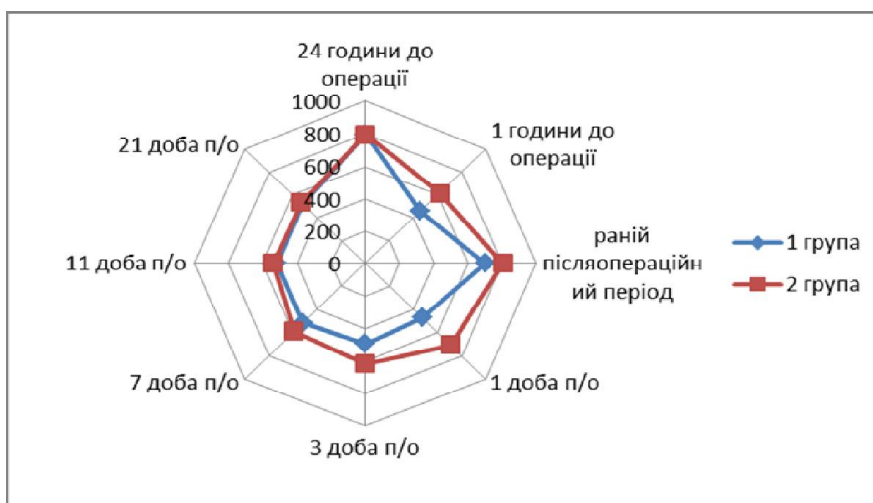


Рисунок 8. Динаміка показника МА на протязі дослідження.

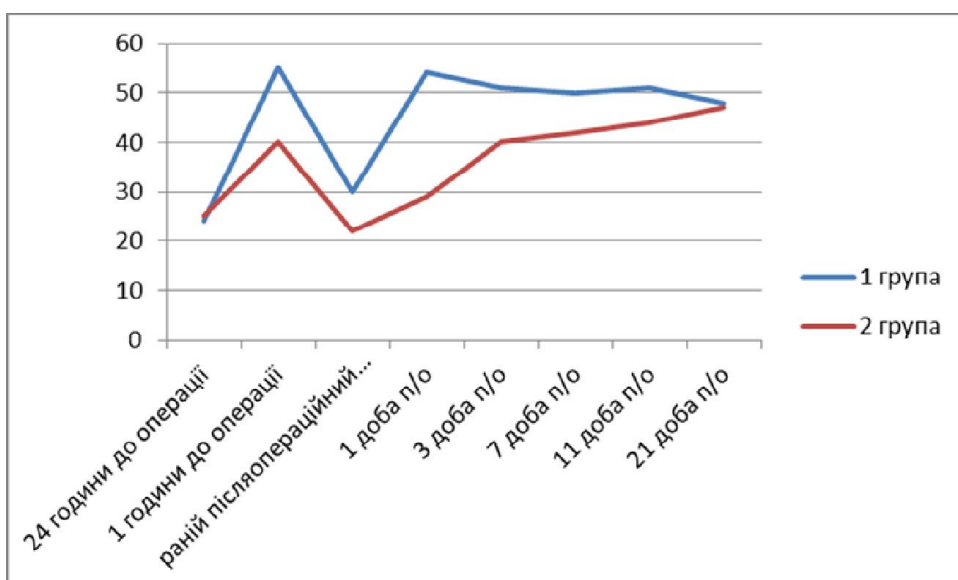


Рисунок 9. Динаміка показника Т на протязі дослідження.

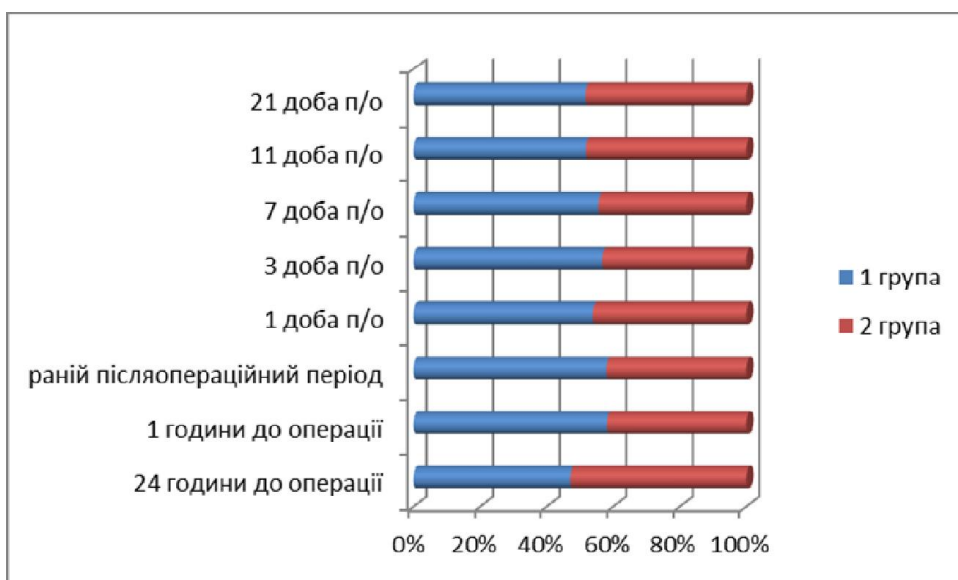


Рисунок 10. Динаміка показника ІРЛЗ на протязі дослідження.

З вищевказаних діаграм ми бачимо, що додавання курантилу до комплексної профілактики післяопераційних тромбоемболічних ускладнень у хворих з пухлинами жіночої репродуктивної системи, які мають у патогенезі гіперкоагуляційну спрямованість гемостазу, сприяло вже в доопераційному періоді поліпшенню показників судинно - тромбоцитарної ланки (посилення вихідної високої швидкості та ступеня агрегації тромбоцитів, зниження спонтанної агрегації тромбоцитів A_0 , $R(t_1)$ та ІКК НПТЕГ) і зменшення проявів структурної гіперкоагуляції за даними НПТЕГ (показники КТА, ЧЗК, ІКД, ІПС, МА, Т).

Профілактика тромбоеморагічних ускладнень у комбінованій методиці багато в чому підсумовує ефекти, одержувані при кожному із методів. Клінічним підтвердженням отриманих лабораторних даних з'явилася кількість розвитку післяопераційних тромбоеморагічних ускладнень. У хворих 1 групи спостерігалися тромбози глибоких вен, що клінічно протікали безсимптомно і склали тільки 7,5 % (4 жінки). У 3 пацієнтів (5,8 %) післяопераційний період ускладнився відповідно на 12 (2 жінки) і 15 (1 жінка) добу кровотечею з виразки 12 – ти палої кишки, кровотечу було зупинено консервативними засобами.

При дослідженні в динаміці показників гемостазу після оперативного втручання у 52 хворих з пухлинами жіночої репродуктивної системи (2 група), яким оперативне втручання здійснено під подовженою епідуральною анестезією та яким, за 8 годин до операції підшкірно призначався беміпарин 2500, а також на протязі 10 діб після оперативного втручання призначався беміпарин 2500 підшкірно. Було виявлено ряд закономірностей. По – перше, оперативне втручання супроводжується вже на 1 добу після операції значною активацією судинно - тромбоцитарної, плазменої ланок гемостазу і фібринолізу. По – друге, напруженість у системі гемостазу, поступово убуваючи, зберігається протягом двох тижнів; до кінця третього тижня після операції відбувається стабілізація більшості вихідних показників, окрім показників, що характеризують судинно-тромбоцитарну ланку гемостазу. По – третє, характерною рисою реагування системи гемостазу у хворих пухлинами репродуктивної системи на операційну травму є трансформація хронічного дисемінованого внутрісудинного згортання крові в підгострий ДВЗ – синдром. В - четверте, незважаючи на проведення заходів профілактики тромбоеморагічних ускладнень, у 16 (30,2 %) з 52 хворих з пухлинами жіночої репродуктивної системи на 5 – 11 добу після оперативного втручання розвився ДВЗ – синдром з тромбоеморагічними проявами: тромбози спостерігалися у 10 хворих (19,2 %), з них у 9 хворих (17,3 %) розвився ТГВ, у 1 хворого (5,2 %) післяопераційний період ускладнився ТЕЛА, пацієнт був переведений у відділення інтенсивної терапії з подальшим виліковуванням. Кровотечі спостерігалися у 6 (11 %) хворих (з гострої виразки шлунка).

Різномпланове дослідження системи гемостазу у хворих з пухлинами жіночої репродуктивної системи дозволяє вважати тромбогеморагічні ускладнення проявом і наслідком ДВЗ – синдрому, що протікає латентно (хронічного ДВЗ), і має різний ступінь активності в післяопераційному періоді. При цьому, проведення засобів тільки антикоагулянтної профілактики ТЕУ в післяопераційному періоді недостатньо ефективно.

Доступні літературні джерела свідчать, що використання епідуральної анестезії при оперативному лікуванні хворих, безумовно, набагато знижує ризик розвитку післяопераційних ТЕУ [31, 85, 89, 122, 149, 176]. Важливими факторами, що підтримують біохімічну рівновагу в системах згортання та протизгортання крові, є тонус судин і біохімічно активні речовини, які виділяються в результаті постійного руху судин. При підвищенні тонуру симпатичної нервової системи значно зростає виділення тромбопластичних субстанцій, що може привести до тромботичних ускладнень. При епідуральній анестезії відбувається блокування адренорецепторів, і, отже, гальмування виділення тромбопластичних речовин [49; 163; 170; 169]. Наявність такої інформації має надзвичайно важливе практичне значення, тому що ще до розвитку тромбогеморагічного ускладнення можна передбачити, а, отже, почати відповідні засоби профілактики і лікування. Залежність стану згортаючої системи крові від тонуру судинної стінки покладено в основу застосування регіональної анестезії як способу корекції тромботичних ускладнень. Проте, незважаючи на різноманітність досліджень про вплив епідуральної анестезії на систему гемостазу, єдиної думки по цій проблемі не склалося. До цього часу залишається незрозумілим чи є достатнім використання інтраопераційної епідуральної анестезії для запобігання тромбоутворення або необхідно пролонговане знеболювання в ранньому післяопераційному періоді.

Таким чином, передопераційне застосування препарату курантилу, а також використання його в комплексі з пролонгованою епідуральною анестезією і беміпарином у післяопераційному періоді, найбільш істотно знижує інтенсивність проявів підгостро – хронічного ДВЗ – синдрому. Позитивний вплив курантилу,

пояснюється, імовірно, не тільки тим, що він нормалізує агрегацію тромбоцитів, але й посилює дію беміпарину, підсилюючи, тим самим його вплив на коагуляційну ланку системи гемостазу. Про ефективність застосування різних схем профілактики свідчать клінічні дані.

На діаграмі 4.11 представлена кількість тромбоеморагічних ускладнень після оперативного втручання у хворих з пухлинами жіночої репродуктивної системи в залежності від застосованих профілактичних заходів: якщо у хворих 2 – ї групи, які не одержували курантил, у післяопераційному періоді тромбоеморагічні ускладнення відзначалися в 30,2 %, з них ТЕЛА розвилася у 1 хворого (5,2 %); то при використанні схеми курантилу з беміпарином в післяопераційному періоді ускладнення спостерігалися вже у 13,3 % випадків.

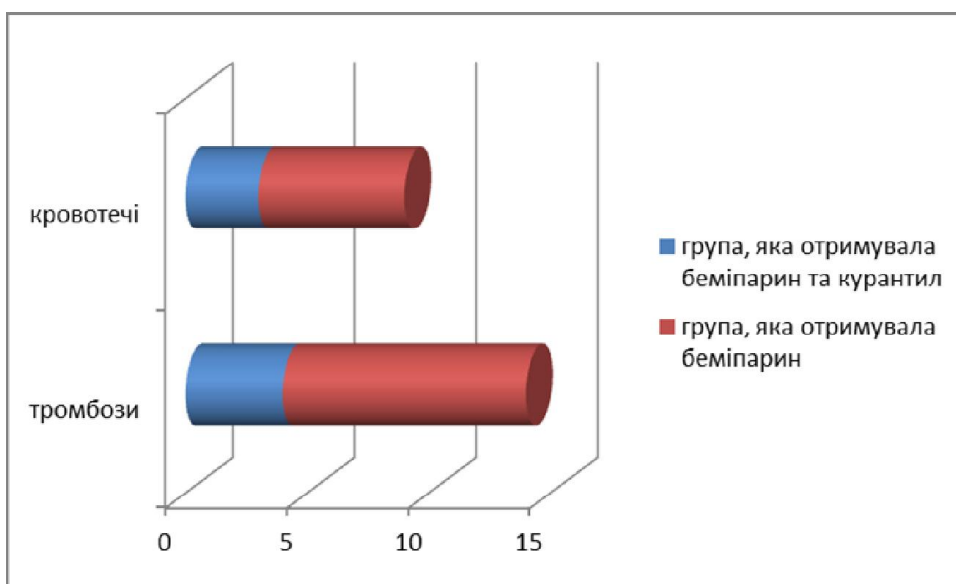


Рисунок 11. Тромбоеморагічні ускладнення після оперативного втручання у хворих з пухлинами жіночої репродуктивної системи

Змінилася і структура ускладнень: не було жодного випадку ТЕЛА, ускладнень дихальної системи (післяопераційних пневмоній, інфарктів легенів). У групі хворих, що одержували комплексний вид профілактики, що включає курантил, загальна кількість ускладнень склала 13,3 %, що в 2,5 рази менше, ніж у групі без курантилу.

Перебіг післяопераційного періоду у хворих 1 групи має найбільш сприятливий характер: найнижчий відсоток післяопераційних кровотеч і запальних ускладнень. Основні показники крові в найближчому післяопераційному періоді і перед випискою максимально наближені до показників середньостатистичної норми.

Таким чином, порівняльна оцінка застосованих методів профілактики дозволяє зробити висновок про переважну ефективність комбінованої методики, яка включає призначення беміпарину і курантилу з використанням пролонгованої епідуральної анестезії. Метод монопрофілактики не має всебічного впливу на цікавлячі нас системи. Отже, практичне застосування комбінованої профілактики післяопераційних тромбогеморагічних ускладнень у хворих з пухлинами жіночої репродуктивної системи повинно спиратися на характер і ступінь вихідних розладів системи гемостазу. Універсальним при різноманітності змін цих систем можна вважати комплексне застосування на етапах хірургічного лікування пролонгованої епідуральною анестезії, беміпарину і курантила.

Резюмуючи вищевикладене, можна сказати, що виявлені нами у хворих з пухлинами жіночої репродуктивної системи порушення в системі гемостазу, відповідні хронічному перебігу синдрому дисемінованого внутрішньодіагностичного згортання крові, є, безумовно, патогенетичними і визначають характер виникаючих ускладнень.

Застосування пролонгованої епідуральної анестезії, беміпарину і курантилу в комплексній профілактиці можливих ускладнень дозволило підсилити їх взаємний позитивний ефект, нормалізувати порушені ланки гемостазу, ліквідуючи гіперкоагуляційний вплив оперативного втручання. Також ці ефекти відзначилися на кількості розвитку ускладнень: після впровадження в практику комплексної корекції розладів гемостазу у хворих з пухлинами жіночої репродуктивної системи кількість тромбозів знизилася з 19,2 % до 7,5 %, кровотечі виникали в 5,8 % випадків, що в майже 2 рази менше, ніж у 2 – ї групі хворих.

Було б невірним вважати, що зниження числа тромбозів і кровотеч викликано тільки ранньою діагностикою ДВЗ – синдрому та його корекцією. Чималу роль у цьому грають і інші фактори, такі як скорочення часу оперативного втручання, адекватна передопераційна терапія супутніх захворювань, поліпшення якості анестезіологічного забезпечення, тощо. Проте зрозуміло, що в профілактиці тромбогеморагічних ускладнень рання діагностика розладів гемостазу, їх адекватна і своєчасна корекція – важливий момент. Безумовно, що ще багато років вона буде предметом пильної уваги фахівців багатьох спеціальностей.

ВИСНОВКИ

1. Кореляційний аналіз показників НПТЕГ з традиційними методами дослідження гемостазу продемонстрував наявність тісного кореляційного зв'язку окремих показників із такими коагулограми (ЧЗК (t_3), $k=0,86$; ІРЛС, $k=0,83$; КТА, $k=0,78$; МА, $k=0,67$; ІКД $k=0,56$) та агрегатограми (тромбоеластограми) (ІКК, $k=0,76$; $R(t_1)$, $k=0,59$), що дозволяє застосовувати зазначений метод для ранньої діагностики тромбогеморагічних порушень у жінок із пухлинами матки.
2. У пацієток з пухлинами матки перед гістеректомією виявлені гіперагрегаційні та гіперкоагуляційні порушення в системі гемостазу, характерні для хронічного ДВЗ – синдрому, які проявляються відхиленням від норми показників НПТЕГ, та полягають у достовірному посиленні спонтанної агрегації тромбоцитів - збільшенні амплітуди показнику (ІКК) до $128,18 \pm 10,87$ відн.од.у пацієток з міомами матки та до $126,35 \pm 9,87$ відн. од.у пацієток з раком ендометрію при аналогічному показнику в КГ $84,3 \pm 10,91$ відн. од.($p < 0,05$); зростанні початкового показнику агрегатного стану крові у час t_0 (А0) відповідно до $333,38 \pm 13,6687$ відн. од.(в 1 групі) та до $339,65 \pm 14,09$ відн. од.(в 2 групі), при показнику в КГ $222,25 \pm 15,33$ відн. од.($p < 0,05$); збільшенні часу контактної фази коагуляції $R(t_1)$ відповідно до $3,54 \pm 0,32$ хвилин(в 1 групі) та $3,48 \pm 0,29$ хвилин(в 2 групі), при показнику $2,36 \pm 0,34$ в КГ ($p < 0,05$). Одночасно відмічалось посилення показнику константи тромбінової активності (КТА) на 40,5 %, підвищення часу згортання крові ЧЗК(t_3) на 45%, прискорення індексу коагуляційного драйву (ІКД) на 48,9 %, збільшення максимальної щільності згустку МА на 35,6 %. Зазначені показники достовірно не розрізнялись у пацієток із міомою матки та раком ендометрію ($p > 0,05$ для усіх порівнянь).
3. Функціональна проба з дворазовою локальною ішемією верхньої кінцівки дозволяє оцінити резервні можливості системи гемостазу, які полягають у 2 типах реакції: компенсованому (супроводжується збільшенням КТА) та

гіперкомпенсованому (супроводжується зменшенням КТА), що дозволяє оцінити реакцію антикоагулянтної системи на моделювання претромбозу, визначити сумарну «тромбогенну активність» судинної стінки та встановити ступінь тромбонебезпечності.

4. У післяопераційному періоді у пацієток з пухлинами матки відмічалась гіперкоагуляція, активація тромбоцитарного компонента гемостазу, про що свідчили змінені показники НПТЕГ: зростання показнику A_0 на 45,7 % у I групі та 56,5% у II групі; показнику $R(t_1)$ відповідно на 44,4% та на 51,2%, показнику ІКК на 42,3% та 54,3%. Пік гемокоагуляційних порушень спостерігається на 1 – 3 добу після операції, з подальшим збереженням змін коагуляції до 11-ї доби післяопераційного періоду, що обґрунтовує доцільність застосування пролонгованої тромбопрофілактики.
5. Пацієнткам із пухлинами матки доцільно застосувати комплексну тромбопрофілактику, що полягає у пролонгованій епідуральній аналгезії гістеректомії поєднаної з корекцією виявлених за допомогою НПТЕГ порушень гемостазу (антиагрегант діпіридамо́л напередодні операції 150 мг на добу та протягом 21 дня після оперативного втручання по 100 мг на добу та низькомолекулярний гепарин (беміпарин) в дозі 2500 за 8 годин до операції та з 1-го дня після операції на протязі 11 днів), що дозволяє знизити виразність порушень у системі гемостазу, впливаючи на судино - тромбоцитарну та частково, на прокоагулянтну ланку до забезпечити достовірне зниження спонтанної агрегації тромбоцитів до показників КГ (нормалізація показників: ІКК, $p > 0,05$; $t_0(A_0)$ $p > 0,05$ $p > 0,05$; КН, $p > 0,05$); $R(t_1)$ $2,03 \pm 0,23$, $p > 0,05$).
6. Ефективність запропонованих методів тромбопрофілактики у пацієток з пухлинами матки полягають у відсутності збільшення частоти кровотеч під час та після гістеректомії ($p > 0,05$) та у достовірному зменшенні кількості тромбоемболічних ускладнень з 19,2 % до 7,5 % ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для діагностики та комплексної корекції тромбоеморагічних ускладнень у хворих з пухлинами жіночої репродуктивної системи рекомендується дослідження системи гемостазу з використанням методу низькочастотної п'єзоелектричної тромбоеластографії, так як його показники чітко відображають усі ланки системи гемостазу.
2. Для визначення ступеню тромбонебезпечності рекомендується застосовувати функціональну пробу із дворазовою локальною гіпоксією верхньої кінцівки, оцінювати систему гемостазу у хворих з використанням низькочастотного п'єзоелектричного тромбоеластографа (НПТЕГ)
3. На підставі проби із дворазовою локальною гіпоксією верхньої кінцівки вперше оцінювати резервні можливості судинно-тромбоцитарного, коагуляційного компонентів гемостазу та фібринолізу у гінекологічних хворих.
4. Застосовувати показники НПТЕГ: A_0 , $R(t_1)$, ІКК для контролю судино-тромбоцитарного гемостазу та показники КТА, ЧЗК, ІКД, ІПС, МА, Т для контролю гекокоагуляційної ланки гемостазу, а також ІРЛЗ для контролю фібринолітичної активності крові.
5. Корекцію гемокоагуляційних порушень і профілактику післяопераційних тромбоеморагічних ускладнень у хворих з пухлинами жіночої репродуктивної системи варто починати з доопераційного призначення курантилу у дозі 50 мг 3 рази напередодні операції та беміпарину 2500 за 8 годин до оперативного втручання, а в післяопераційному періоді продовжувати прийом курантилу у дозі 25 мг 4 рази на добу протягом 21 дня та беміпарину 2500 1 раз на добу напротязі 10 днів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аллахвердиев Сади Аллахверди оглы. Прогнозирование и профилактика тромботических осложнений у больных миомой матки после эмболизации маточных артерий и гистерэктомии : дис. ...канд. мед. наук : 14.00.01 / Сади Аллахверди оглы Аллахвердиев. – М., 2009. – 96 с.
2. Баркаган З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Момот. – М. : Ньюдиамед, 2001. – 296 с.
3. Баркаган З. С. Основы диагностики нарушений гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Момот. – М., 1999. – 196 с.
4. Баркаган З. С. Очерки антитромботической фармакопрофилактики и терапии / З. С. Баркаган. – М. : Ньюдиамед, 2000. – 148 с.
5. Баркаган З. С. Патогенез, диагностика и принципы терапии ДВС–синдрома / З. С. Баркаган // *Materia*. – 2007. – № 1(13). – С. 5–14.
6. Бойко В. В. Лечение и профилактика тромбоэмболических осложнений у онкологических больных / В. В. Бойко, В. А. Прасол, И. С. Пуляева // *Харківська хірургічна школа*. – 2011. – № 3. – С. 137–140.
7. Бохман Я. В. Антитромботическая терапия и методы ее лабораторного контроля : лекция // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2004. – № 12. – С. 21–32.
8. Бугайцов С. Г. Профилактика тромбоэмболических осложнений у онкогинекологических больных в послеоперационный период / С. Г. Бугайцов, А. И. Марченко, А. И. Рыбин // *Хірургія України*. – 2008. – № 1. – С. 56–60.
9. Бурлев В. А. Локальный и системный ангиогенез у больных с миомой матки / В. А. Бурлев // *Проблемы репродукции*. – 2007. – Т. 13, № 1. – С. 26–33.
10. Бышевский А. Ш. О перспективах коррекции природными цеолитами гемостатических сдвигов / А. Ш. Бышевский, В. Г. Соловьев. – Ханты–Мансийск : ХМГМИ, 2007. – 120 с.
11. Вавилова Т. В. Гемостазиология в клинической практике : пособие для врачей / Т. В. Вавилова. – СПб. : СПбМУ, 2005. – 92 с.

12. Варданян А. В. Послеоперационные венозные тромбозы – реальная опасность и современные методы профилактики / А. В. Варданян // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2008. – № 1. – С. 67–72.
13. Варданян А. В. Рациональная лечебно–диагностическая тактика при профилактике послеоперационных венозных тромбозов / А. В. Варданян // Анналы хирургии. – 2007. – № 2. – С. 53–59.
14. Венозные тромбозы в хирургии : роль генетических нарушений / М. А. Алиев, Е. М. Миербеков, Г. С. Святова [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2008. – № 1. – С. 71–73.
15. Видеохирургия в лечении раннего рака тела матки / Т. М. Кочоян, Д. В. Комов, Р. А. Керимов [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2011. – № 2. – С. 77–82.
16. Винник Ю. А. Использование бемипарина натрия в профилактике венозных тромбозов при полостных операциях у онкологических больных / Ю. А. Винник, В. А. Маланов, А. Г. Лобортас // Український журнал екстремальної медицини. – 2010. – № 3. – С. 126–133.
17. Винокурова Е. А. Влияние оперативного лечения на гемокоагуляцию у больных раком и миомой тела матки / Е. А. Винокурова // Российский вестник акушера–гинеколога. – 2008. – Т. 8, № 1. – С. 8–12.
18. Волков В. И. Вторичная профилактика тромбозов у женщин в периодах пре– и постменопаузы / В. И. Волков, Д. Н. Калашник, А. И. Ладный // Український медичний альманах. – 2011. – Т. 14, № 3. – С. 18–20.
19. Волкова В. Венозный тромбоз в онкологии / В. Волкова, А. Макацария, А. Солопова // Врач. – 2007. – № 7. – С. 46–50.
20. Волкова В. Роль генетической и приобретенной тромбофилии в развитии тромбозов в онкогинекологической практике / В. Волкова // Врач. – 2007. – № 9. – С. 76–77.
21. Гасанов Ф. Д. Принципы гепаринотерапии при тромбогеморрагическом синдроме у хирургических больных / Ф. Д. Гасанов // Анестезиология и реаниматология. – 2012. – № 2. – С. 61–64.

22. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний / под ред. Н. Н. Шетрищева, Л. П. Папаян. – СПб., 1999. – С. 93–111.
23. Гигантская миома матки, осложненная илеофemorальным тромбозом и тромбозом легочной артерии / Н. И. Тихомирова, О. В. Майорова, В. В. Валетова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 3. – С. 53–55.
24. Гистерэктомия как звено сердечно–сосудистого континуума / В. И. Подзолков, А. Е. Брагина, Т. И. Никитина, Н. М. Подзолкова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 73–79.
25. Громова Е. Г. Гепарин–индуцированная тромбоцитопения у онкологических больных / Е. Г. Громова // Вестник интенсивной терапии. – 2011. – № 3. – С. 25–27.
26. Данилов А. Ю. Эффективность интраоперационной реинфузии аутоэритроцитов у женщин при гистерэктомии / А. Ю. Данилов, Д. А. Джабраилова // Проблемы женского здоровья. – 2011. – Т. 6, № 3. – С. 65–70.
27. Деменіна Н. К. Клінічний підхід до лікування тромбозів в акушерстві : діагностика та лікування венозних тромбоемболій : огляд літератури / Н. К. Деменіна, Г. І. Іщенко, Вол. В. Подольський // Здоровье женщины. – 2010. – № 6. – С. 69–72.
28. Диагностика и комплексная коррекция состояния тромбоопасности больных раком эндометрия / О. А. Тарабрин, А. В. Туренко, С. О. Тарасенко [и др.] ; под ред Г. Т. Каирова // Диагностика, лечение и профилактика тромбозов и тромбоземболий. – Томск, 2011 – С. 33–36.
29. Диагностика, прогнозирование и комплексная коррекция нарушений в системе регуляции агрегатного состояния крови (РАСК) у больных, перенесших экстирпацию матки / В. Н. Запорожан, О. О. Тарабрин, С. Р. Галич [и др.] // Здоровье женщины. – 2011. – № 3 (59). – С. 64–66.
30. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / под ред. Н. Н. Петрищева. – СПб. : Изд–во СПбГМ, 2003. – 184 с.
31. Долгов В. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В. В.

Долгов, П. В. Свирин. – Тверь : Триада, 2005. – 227 с.

32. Елизарова А. Л. Диагностика и профилактика нарушений системы гемостаза при хирургическом лечении больных раком толстой кишки : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук / А. Л. Елизарова. – М., 1997. – 23 с.

33. Жирносеков Д. Д. Роль адгезивних білків у процесі нормального і патологічного тромбоутворення / Д. Д. Жирносеков // Лабораторна діагностика. – 2007. – № 2. – С. 72–76.

34. Залуцкий И. В. Риск развития летальной послеоперационной тромбоэмболии легочной артерии у онкологических больных / И. В. Залуцкий, А. А. Касюк, И. С. Прудывус // Вопросы онкологии. – 2011. – Т. 57. – № 4. – С. 454–457.

35. Зиганшина В. А. Лапароскопически–трансвагинальная супрацервикальная гистерэктомия у больных миомой матки без пролапса : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / В. А. Зиганшина. – Волгоград, 2009. – 124 с.

36. Зубаиров Д. М. Роль микровезикул в гемостазе – новое направление в изучении патофизиологии гемостаза / Д. М. Зубаиров, Л. Д. Зубаирова // Вестник гематологии. – 2005. – Т. 1, № 2. – С. 15–20.

37. Использование бемипарина в комплексной профилактике и коррекции нарушений гемокоагуляции и больных с раком тела матки на этапах хирургического лечения / О. А. Тарабрин, А. В. Туренко, С. С. Щербаков [и др.] // Здоровье женщины. – 2010. – № 4. – С. 130–133.

38. Іваненко С. В. Через піхвова екстирпація матки : обґрунтування показань та профілактика післяопераційних ускладнень : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. / С. В. Іваненко ; Нац. мед. ун–т ім. О. О. Богомольця. – К., 2008. – 21 с.

39. Карякіна О. Л. Сучасні підходи до діагностики і лікування лейоміоми матки у жінок фертильного віку / О. Л. Карякіна, Н. М. Каштальян // V Всеукраїнська конференція з ендоскопічної та інноваційної хірургії в гінекології : зб. тез., 17–18 жовт. 2008 р., Одеса. – Одеса, 2008. – С. 83.

40. Клинический и фармакоэкономический анализ применения различных антикоагулянтов для профилактики послеоперационных тромбозов у онкологических больных / А. Ф. Лазарев, П. А. Воробьев, А. П. Момот [и др.] // Российский онкологический журнал. – 2009. – № 2. – С. 34–37.

41. Клінічні протоколи надання медичної допомоги з профілактики тромботичних ускладнень у хірургії, ортопедії і травматології, акушерства та гінекології : Наказ МОЗ України № 329 від 15.06.2007 р. // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2008. – № 2. – С. 51–56.

42. Кобза І. І. Адекватна профілактика і лікування венозних тромбозів і тромбоемболій у світлі доказової медицини : Ч.1–профілактика / І. І. Кобза, Р. В. Радиш // Практична медицина. – 2008. – № 5. – С. 100–105.

43. Кобза І. І. Адекватна профілактика і лікування венозних тромбозів і тромбоемболій у світлі доказової медицини : Ч. II–лікування / І. І. Кобза, Р. В. Радиш // Практична медицина. – 2008. – № 5. – С. 106–108.

44. Константинова М. Контроль гемостаза при профилактике тромбозов низкомолекулярным гепарином у онкологических больных // Врач. – 2008. – № 4. – С. 30–32.

45. Контролируемая анти тромботическая профилактика онкотромбозов : клинико–экономический анализ / А. Н. Шилова, А. Ф. Лазарев, П. А. Воробьев [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – № 3. – С. 74–76.

46. Коробов В. В. Усовершенствование лечебно-профилактических мероприятий с целью предупреждения развития тромботических осложнений у больных миомой матки после эмболизации маточных артерий / В. В. Коробов, Е. Ю. Антропова, Е. С. Куртасанова // Медицинский альманах. – 2010. – № 3. – С. 86–89.

47. Корреляционный анализ гемовискозимитрии к традиционным методам исследования гемостаза / О. А. Тарабрин, И. И. Тютрин, В. В. Суслов [и др.] // Біль, знеболювання та інтенсивна терапія – 2011 – № 2. – С. 188–190.

48. Кузник Б. И. Физиология и патология системы крови / Б. И. Кузник. – Чита, 2004. – 230 с.

49. Летаген С. Гемостаз и геморрагические заболевания / С. Летаген. – М., 2004. – 183 с.
50. Лычев В. Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови / В. Г. Лычев. – Н. Новгород : НГМА, 1998. – 191 с.
51. Мазитова М. И. Изменение микроциркуляции брюшины при лапароскопических операциях в гинекологии / М. И. Мазитова, А. Б. Ляпахин // IV съезд акушеров–гинекологов России : материалы. – М., 2008. – С. 405.
52. Макацария А. Венозный тромбоз в онкологии / А. Макацария, А. Солопова, В. Волкова // Врач. – 2007. – № 7. – С. 46–50.
53. Маслихова В. Н. Профилактика тромботических осложнений при хирургическом лечении онкогинекологических больных : дис. ... канд. мед. наук / В. Н. Маслихова. – М., 1991. – 136 с.
54. Мельников А. П. 21–й Международный конгресс по тромбозу и гемостазу : что нового для акушера–гинеколога? / А. П. Мельников, И. А. Половинкина // Российский вестник акушера–гинеколога. – 2008. – Т. 8, № 6. – С. 79–80.
55. Мельников А. П. Тромбоз, гемостаз и здоровье женщины : второй международный симпозиум (Австрия, Вена, 2–4 февраля 2007 г.) / А. П. Мельников, В. А. Петрухин, Н. И. Ильгисонис // Российский вестник акушера–гинеколога. – 2008. – Т. 8, № 1. – С. 78–80.
56. Место эпидуральной анестезии в коррекции тромбоопасности у больных с экстирпацией матки / О. А. Тарабрин, С. Р. Галич, А. В. Туренко [и др.] // Біль, знеболювання та інтенсивна терапія. – 2011. – № 3. – С. 178–179.
57. Миома матки : патогенез, диагностика, лечение / А. Н. Стрижаков, А. И. Давыдов, В. А. Лебедев [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – № 4. – С. 1–18.
58. Мішалов В. Г. Низькомолекулярні гепарини в комплексній профілактиці тромбоемболічних ускладнень у хворих хірургічного профілю : огляд вітчизняних

і зарубіжних методичних рекомендацій / В. Г. Мішалов, Н. Ю. Літвінова // Хірургія України. – 2012. – № 1. – С. 113–119.

59. Моисеев С. В. Длительность применения эноксапарина (Клексана) для профилактики тромбоза глубоких вен у онкологических больных / С. В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. – 2009. – № 4. – С. 24–28.

60. Момот А. П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико–лабораторной диагностики / А. П. Момот. – СПб., 2006. – 208 с.

61. Монастирський В. А. Тромбін – плазмінова система – одна з основних регуляторних систем організму : фізіологічна, патогенетична, саногенетична роль / В. А. Монастирський. – Львів : Ліга–Гірес, 2007. – 226 с.

62. Мурашко А. В. Механические методы профилактики тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии / А. В. Мурашко // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 5. – С. 21–24.

63. Неспецифическая коррекция изменений гемостаза при заболеваниях, протекающих с гиперкоагуляцией / А. Ш. Бышевский, С. Л. Галян, В. А. Полякова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2008. – № 2. – С. 29.

64. Новий метод дослідження функціонального стану системи регуляції агрегатного стану крові / О. А. Тарабрин, И. И. Тютрин, А. В. Туренко [та ін.] // Інтегративна антропологія. – 2011. – № 2. – С. 37–40.

65. Новий спосіб інтегративної оцінки функціонального стану системи гемостазу / В. М. Запарожан, О. О. Тарабрін, А. І. Гоженко [та ін.] // Науково–практичний журнал асоціації анестезіологів України. – 2004. – № 2. – С. 14–19.

66. Озолия Л. А. Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболии в акушерстве и гинекологии / Л. А. Озолия // Российский вестник акушера–гинеколога. – 2011. – № 5. – С. 98–101.

67. Определение анти–ХА–активности у онкологических больных / Г. Н. Зубрихина, О. В. Соменова, А. Л. Елизарова, А. В. Маджуга // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 11. – С. 24, 33–34.

68. Опыт оптимизации периоперационной тромбопрофилактики бемипарином у больных раком тела матки / О. А. Тарабрин, А. В. Туренко, С. С.

Щербаков [и др.] // Біль, знеболювання та інтенсивна терапія. – 2010. – № 2. – С. 222–223.

69. Оценка активности процессов пероксидации липидов и антиоксидантной защиты в крови при гинекологических лапароскопических операциях / В. А. Полякова, Е. А. Винокурова, С. Н. Суплютов [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2009. – № 6. – С. 37–39.

70. Оценка качества жизни у больных с миомой матки после различных видов хирургического лечения / Д. В. Долецкая, М. А. Ботвин, Н. М. Побединский, Т. Ю. Кириллова // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 1. – С. 10–13.

71. Пантелеев М. А. Свертывание крови : методы исследования и механизмы регуляции / М. А. Пантелеев // Клиническая онкогематология. – 2008. – Т. 1, № 2. – С. 174–181.

72. Пантелеев М. А. Свертывание крови : современные проблемы. Ч. 3 / М. А. Пантелеев, Е. И. Синауридзе, Ф. И. Атауллаханов // Клиническая онкогематология. – 2008. – Т. 1, № 3. – С. 259–265 .

73. Панченко Е. П. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии / Е. П. Панченко, А. Б. Добровольский. – М. : Спорт и культура, 1999. – 464 с.

74. Папаян Л. П. Д–димер в клинической практике : пособие для врачей / Л. П. Папаян, Е. С. Князева ; под ред. Н. Н. Петрищева. – М., 2002. – 20 с.

75. Парашук В. Ю. Состояние гемодинамики в сосудах малого таза у женщин с лейомиомой матки / В. Ю. Парашук // Одеський медичний журнал. – 2011. – № 2. – С. 44–47.

76. Парашук В. Ю. Состояние системы гемостаза у больных с лейомиомой матки / В. Ю. Парашук, И. А. Тучкина // Харківська хірургічна школа. – 2011. – № 1. – С. 40–44.

77. Пат. 60931 Україна, МПК Апаратно–програмний комплекс (АПК АРП–О1М “Меднорд”) для клініко–діагностичних досліджень властивостей крові / Тарабрін О. О., Тютрін І. І., Стеценко О. І., Туренко О. В., Щербаков С. С.,

Гавриченко Д. Г., Тарабрін П. О. ; заявник та патентовласник Одес. Нац. мед. ун-т. – Опубл. 25.06.2011.

78. Пат. 60932 Україна, МПК (2011) Спосіб оцінки ступеня тромбонебезпечності пацієнта / Тарабрін О. О., Тютрін І. І., Стеценко О. І., Туренко О. В., Щербаков С. С., Гавриченко Д. Г. ; заявник та патентовласник Одес. Нац. мед. ун-т. – Опубл. 25.06.2011

79. Пашанов Е. Д. Принципы профилактики тромбоза и тромбоэмболии в онкологической хирургии / Е. Д. Пашанов, А. Г. Румянцев // Клінічна хірургія. – 2007. – № 9. – С. 44–48.

80. Постгистерэктомические нарушения и профилактика их развития / Е. И. Скорбач, И. Н. Щербина, В. В. Лазуренко, О. В. Мерцалова // Международный медицинский журнал. – 2011. – Т. 17, № 2. – С. 27–31.

81. Применение низкомолекулярных гепаринов для лечения острых тромбозов и тромбоэмболии легочных артерий у онкологических больных / Г. Н. Зубрихина, О. В. Соменова, А. Л. Елизарова, А. В. Маджуга // Современная онкология. – 2008. – № 3. – С. 38–41.

82. Противотромбическая профилактика в онкогинекологии / А. Д. Макацария, А. В. Воробьев, В. О. Бицадзе [и др.] // IV съезд акушеров–гинекологов России : материалы. – М., 2008. – С. 407–409.

83. Профилактика тромбогеморрагических осложнений в периоперационном периоде у гинекологических больных с генетическими формами тромбофилии / А. Макацария, Е. Тропынина, Т. Купцова [и др.] // Врач. – 2007. – № 12. – С. 71–72.

84. Профилактика тромботических осложнений с помощью фраксипарина у онкогинекологических больных / Г. Н. Зубрихина, О. В. Соменова, А. Л. Елизарова [и др.] // Фарматека. – 2008. – № 18. – С. 86–90.

85. Профілактика тромботичних ускладнень у пацієнток із набутою тромбофілією після гінекологічних операцій / В. В. Євдокимова, Л. М. Попова, В. І. Лінніков, О. О. Садовнича // V Всеукраїнська конференція з ендоскопічної та

інноваційної хірургії в гінекології : зб. тез., 17–18 жовт. 2008 р., Одеса. – Одеса, 2008. – С. 128–130.

86. Птушкин В. В. Рекомендации по профилактике и лечению тромбозов вен и тромбоэмболий у больных с онкологическими заболеваниями / В. В. Птушкин // Онкогематология. – 2009. – № 2. – С. 75–78.

87. Птушкин В. В. Современные подходы к лечению и профилактике тромботических осложнений в онкологии // Современная онкология. – 2008. – № 2. – С. 83–91.

88. Пуляева И. С. Антикоагулянтная терапия тромбозов глубоких вен у онкологических больных / И. С. Пуляева // Харківська хірургічна школа. – 2012. – № 1. – С. 159–161.

89. Рагимова Р. И. Использование перфторана в комплексной профилактике ранних гемореологических нарушений после операции удаления матки с придатками / Р. И. Рагимова // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – № 3. – С. 83–84.

90. Рак и тромбоз / В. П. Балуда, М. В. Балуда, И. К. Тлепшуков, А. Ф. Цыб. – М. : Обнинск, 2001. – 153 с.

91. Руденко А. В. Сравнение результатов традиционных операций и комбинированных эндоваскулярных вмешательств при острых тромбозах атеросклеротических поражений артерий / А. В. Руденко, А. А. Ларионов, А. А. Фокин // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2007. – № 4. – С. 149–154.

92. Рудь В. А. Функциональное состояние системы гемостаза и гемореологии при постгистерэктомическом синдроме / В. А. Рудь // Репродуктивное здоровье женщины. – 2008. – № 5. – С. 168–169.

93. Руководство по анестезиологии / Ф. С. Глумчер, А. И. Трещинский. – К. : Медицина, 2008. – 608 с.

94. Сенчук А. Я. Тромбоэмболия легочных артерий в акушерско–гинекологической практике / А. Я. Сенчук, С. В. Иваненко // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2007. – № 4. – С. 36–41.

95. Синчихин С. П. Нормализация нутриентного статуса пациенток до и после гинекологических операций / С. П. Синчихин, О. Б. Мамиев // Гинекология. – 2008. – № 3. – С. 33–36.
96. Современные аспекты гемостатической терапии при субмукозной миоме матки / К. В. Чайка, А. А. Железная, С. М. Корниенко [и др.] // Здоровье женщины. – 2010. – № 7. – С. 167–168.
97. Сомонова О. В. Фраксипарин в профилактике тромботических осложнений у онкогинекологических больных / О. В. Сомонова // Современная онкология. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 53–57.
98. Состояние системы гемостаза у больных со злокачественными новообразованиями / О. В. Сомонова [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2008. – Т. 1, № 3. – С. 266–272.
99. Сочетание продленной эпидуральной анестезии с бемипарином как вариант комплексной коррекции состояния тромбоопасности у больных с экстирпацией матки / О. А. Тарабрин, И. И. Тютрин, Туренко [и др.] // Український журнал екстремальної медицини. – 2010. – Т. 11, № 4. – С. 130–134.
100. Сравнительная характеристика эффективности и переносимости низкомолекулярных гепаринов и нефракционированного гепарина в комплексе профилактики тромбоэмболической болезни у онкохирургических больных / Ю. А. Винник, В. А. Маланов, С. А. Фомина, Г. С. Ефимова // Проблеми сучасної медичної науки та освіти. – 2009. – № 3. – С. 65–69.
101. Сравнительное изучение эффективности профилактического применения нефракционированного и низкомолекулярных гепаринов при хирургическом лечении онкологических больных / А. Н. Шилова, С. А. Ходоренко, П. А. Воробьев [и др.] // Клиническая геронтология. – 2002. – Т. 8, № 4. – С. 11–17.
102. 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.

103. Тромбонебезпечність в хірургії. Шляхи діагностики, профілактики й корекції : звіт про НДР (заключ.) / Одес. держ. мед. ун – т, каф. анестезіології і інтенсив. терапії з післядиплом. підготовки / кер. : О. О. Тарабрін ; викон. А. С. Владика [та ін.]. – Одеса, 2007. – С. 130 с.

104. Тромбофилии и принципы тромбопрофилактики в акушерстве / В. С. Синьков [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2001. – № 2. – С. 66–70.

105. Тромбоэмболические и геморрагические осложнения в онкологической хирургии / В. И. Чиссов, Н. А. Осипова, П. М. Ермолаев [и др.] // Российский онкологический журнал. – 2011. – № 1. – С. 26–29.

106. Удаление опухолевого тромба из правого предсердия и нижней полой вены у больной лейомиоматозом / А. И. Кириенко, А. А. Матюшенко, С. А. Капранов [и др.] // Хирургия. – 2007. – № 3. – С. 57–59.

107. Ульрих Е. А. Качество жизни больных злокачественными эпителиальными опухолями матки до и после радикального лечения / Е. А. Ульрих, О. М. Михеева, А. Ф. Урманчеева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – № 1. – С. 36–40.

108. Факторы риска венозных тромбоэмболических осложнений и их взаимосвязь с уровнем D – димера / Н. М. Воробьева, Е. П. Панченко, А. Б. Добровольский [и др.] // Терапевтический архив. – 2010. – Т. 82, № 8. – С. 30–34.

109. Фаттахова Д. У. Исследование D – димера у онкологических больных / Д. У. Фаттахова, Ф. М. Усманова, А. Ж. Гильман // Клиническая лабораторная диагностика. – 2007. – № 9. – С. 68–70.

110. Хирургическое лечение флотирующего тромба правого предсердия в сочетании с миомой матки / Я. Б. Бранд, Н. И. Тихомирова, И. М. Долгов [и др.] // Хирургия. – 2009. – № 4. – С. 53–54.

111. Чу Сян Ян Лапароскопическая операция : критерии для операций, симптомы, осложнения после операции [электронный ресурс] : [видеофильм] / Чу Сян Ян. – Китай, 2011. – 1 эл. опт. диск (CD-ROM)

112. Шитикова А. С. Тромбоцитарный гемостаз / А. С. Шитикова. – СПб., 2000. – 158 с.

113. Шиффман Ф. Д. Патофизиология крови / Ф. Д. Шишман ; пер. с англ. – М. ; СПб. : Изд – во БИНОМ ; Невский диалект, 2000. – С. 247–269.
114. Эндоскопическая миомэктомия : за и против / Г. М. Савельева, М. А. Курцер, В. Г. Бреусенко [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – № 1. – С. 57–61.
115. Эндоскопическая хирургия : практ. рук–во для врачей – хирургов, гинекологов, эндоскопистов, онкологов, хирургов / В. Н. Запорожан, В. В. Грубник, Ю. В. Грубник, А. В. Малиновский. – Одесса : ОНМедУ, 2011. – 284 с.
116. Яскевич Н. Н. Нарушения гемостаза при раке и миоме матки, их коррекция витаминами – антиоксидантами : дис.... канд. мед. наук : 03.00.04 / Н. Н. Яскевич. – Тюмень, 2009. – 149 с.
117. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients / M. M. Samama, A. T. Cohen, J. Y. Daraion [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 1999. – Vol. 341. – P. 793–800.
118. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism / C. Kearon, M. Gent, J. Hirsh [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 1999. – Vol. 349. – P. 901–907.
119. A metaanalysis of thromboembolic prophylaxis following elective total hip arthroplasty / K. B. Freedman, K. R. Brookenthal, R. H. Fitzgerald [et al.] // The Journal of Bone & Joint Surgery. – 2000. – Vol. 82. – P. 929–938.
120. A randomized placebo controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in 3706 acutely ill medical patients : the PREVENT medical Thromboprophylaxis study / A. Leizorovicz, A. T. Cohen, A. G. G. Turpie [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2003. – Vol. 1. – Suppl. – P. 0C396.
121. Adhesion prevention in gynaecological surgery / D. Robertson, G. Lefebvre, N. Leyland [et al.] // Journal of obstetrics and gynaecology Canada. – 2010 – Vol. 32, № 6. – P. 598–608.

122. Alteration of haemostasis in non–metastatic gastric cancer / P. Di Micco, M. Romano, A. Niglio [et al.] // *Digestive and Liver Disease*. – 2001. – [Vol. 33](#), № 7. – P. 546–550.
123. Analysis of combination anti–angiogenesis therapy on markers of coagulation, platelet activation and angiogenesis in patients with advanced cancer / G. J. Gaine, A. L. Harris, K. Christodoulos [et al.] // *Cancer Letters*. – 2005. – Vol. 219(2), № 10. – P. 163–167.
124. *Antithrombotic therapy : 2 th / ed. : R. C. Becker, D. J. Fintel, D. Green. – USA., 2002. – P. 352.*
125. *Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease / T. M. Hyers, G. Agnelii, R. D. Hull [et al.] // Chest. – 2001. – Vol. 19. – Suppl. 1. – P. 176.*
126. *Antithrombotic Therapy for Venous thromboembolic Disease. The Seventh ACCR Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy / R. B. Harry, G. Agnelii, R. D. Hull [et al.] // Chest. – 2004. – Vol. 126. – P. 401S–428S.*
127. Arcelus J. I. Recognizing the risk of VTE in surgical patients / J. I. Arcelus // *International Surgical Thrombosis Meeting "Optimizing VTE management in surgical patients"*. – Greece, 2007. – P. 278.
128. Arkel Y. S. Thrombosis and cancer / Y. S. Arkel // *Seminars in oncology*. – 2000. – Vol. 27, № 5 – P. 362–374.
129. Bauer K. A. Hypercoagulability in the absence of malignancy : diagnostic and management strategies for the consulting oncologist – hematologist / K. A. Bauer // *American Society of Clinical Oncology*. – 2001. – № 7. – P. 301–308.
130. Bauer K. A. The thrombophilia : well – defined risk factors with uncertain therapeutic implications / K. A. Bauer // *Annals of internal medicine*. – 2001. – Vol. 135, № 4. – P. 367–373.
131. Bauer K. A. Management of thrombophilia / K. A. Bauer // *Journal of thrombosis and haemostasis*. – 2003. – Vol. 1, № 27. – P. 1429–1434.
132. Benefits hemoviskoelostagrapy over traditional diagnostic methods of hemostasis / O. Tarabrin, V. Suslov, S. Kalinchuk [et al.] // *European Journal of Anaesthesiology*. – 2011. – Vol. 28. – Suppl. 48. – P. 86. – 6AP3–4.

133. Bergmann J. F. Thromboprophylaxis in medical patients : focus of France / J. F. Bergmann, S. Mouly // *Journal of thrombosis and haemostasis*. – 2002. – Vol.28. – (suppl). – P. 51–55.
134. Bergqvist D. Low molecular weight heparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal surgery / D. Bergqvist // *The British journal of surgery*. – 2004. – Vol. 91, № 23. – P. 965–974.
135. Bergqvist D. Venous thromboembolism and cancer : prevention of VTE / D. Bergqvist // *Thrombosis research*. – 2001. – Vol. 102, № 23. – P. 209–213.
136. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer / H. Hurwitz, L. Fehrenbacher, W. Novotny [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2004. – Vol. 350. – P. 2335–2342.
137. Blood coagulation during adjuvant epirubicin/cyclophosphamide chemotherapy in patients with primary operable breast cancer. II / G. F. Tempelhoff, M. Dietrich, G. Hommel, L. Heilmann // *Journal of Clinical Oncology*. – 1996. – Vol. 14. – P. 2560–2568.
138. Brill – Edwards P. D – dimer testing in diagnosis of acute venous thromboembolism / P. Brill – Edwards, A. Lee // *Journal of thrombosis and haemostasis*. – 1999. – Vol. 82, № 2. – P. 688–694.
139. Buller H. R. Treatment to venous thromboembolism / H. R. Buller, M. Sohne, S. Middeldorp // *JHT*. – 2005. – Vol. 3, № 8. – P. 1554–1560.
140. Butler M. W. Obstructive shock in a 47 year old female with a deep venous thrombosis due to intravascular leiomyomatosis : a case report / M. W. Butler, A. Sanders // *Cases Journal*. – 2009. – Vol. 22, № 2. – P. 815–819.
141. Can the combination of bemiparin and epidural anaesthesia reduce the level of postoperative thrombotic complications at the patients after total hysterectomy? / O. Tarabrin, S. Galich, A. Turenko [et al.] // *Intensive care medicine*. – 2011. – Vol. 37. – Supl. 1. – P. 161.
142. Chemotherapy – induced activation of hemostasis : effect of a low molecular weight heparin (dalteparin sodium) on plasma markers of hemostatic activation / J. C.

Weitz, V. K. Israel, J. R. Waisman [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2002. – Vol. 88, № 2. – P. 213–220.

143. Chronic dialysis patients have high risk for pulmonary embolism / D. P. Tveit, I. O. Hypolite, P. Hshieh [et al.] // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2002. – Vol. 39. – P. 1011–1017.

144. Clavé H. Mini-invasive vaginal hysterectomy with thermo-fusion hemostasis / H. Clavé, A. Clavé // *Journal of Vascular Surgery*. – 2011. – Vol. 148, № 3. – P. e189–196.

145. Clinical limitations of risk assessment models / M. R. Lassen, L. C. Bonis, S. Backs [et al.] // *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. – 1999. – Vol. 10. – Suppl. – P. S45–S51.

146. Coagulation and cancer : implications for diagnosis and management / M. F. Loreto, D. E. Martinis, M. P. Corsi [et al.] // *Pathology oncology research*. – 2000. – Vol. 6, № 4. – P. 302–312.

147. Cohen A. T. Venous thromboembolic disease management of the nonsurgical moderate-and high-risk patient / A. T. Cohen // *Semin Haematol*. – 2000. – Vol. 3, № 7. – Suppl. – P. 19–22.

148. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer / G. Meyers, Z. Marjanovic, J. Valcke [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. – 2002. – Vol. 162. – P. 1729–1735.

149. Comparison of total laparoscopic, vaginal and abdominal hysterectomy / C. Schindlbeck, K. Klauser, D. Dian [et al.] // *Archives of Gynecology and Obstetrics Journal*. – 2008. – Vol. 277, № 4. – P. 331–337.

150. Compliance with recommended prophylaxis for venous thromboembolism : improving the use and rate of uptake of clinical practice guidelines / A. K. Kakkar, S. Haas, D. Walsh [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2004. – Vol. 2. – P. 221–227.

151. Complications of hysterectomy : analysis of 162 cases / J. Zhao, X. J. Tan, J. H. Lang, Q. Zhao // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2009. – Vol. 89, № 41. – P. 2931–2933.
152. Curigliano G. Factor V Leiden mutation in patients with breast cancer and a central venous catheter. Relationship with deep vein thrombosis / G. Curigliano, M. Mandala, P. Bucciarelli // *American Society of Clinical Oncology.* – 2004. – Vol. 23. – P. 730.
153. De Lissovoy G. Economic evaluation of enoxaparin as prophylaxis against venous thromboembolism in seriously ill medical patients : a US perspective / G. De Lissovoy, P. Subedy // *The American journal of managed care.* – 2002. – Vol. 8. – P. 1082–1088.
154. Deep venous thrombosis in a patient with large uterine myomata / G. Ascitutto, A. Mumme, B. Marpe [et al.] // *Minerva Ginecologica.* – 2008. – Vol. 60, № 5. – P. 451–453.
155. Deitcher S. R. Primary prevention of venous thromboembolic events (VTE) in the cancer patient : an American survey study / S. R. Deitcher // *American Society of Clinical Oncology.* – 2005. – P. 746.
156. Diagnosis of cancer-associated vascular disorders / J. E. Naschitz, D. Yeshurun, S. Eldar [et al.] // *Cancer.* – 1996. – Vol. 77. – P. 1759–67.
157. Disseminated intravascular coagulation in solid tumors: clinical and pathologic study / S. Sallah, JY. Wan, NP. Nquyen [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* – 2001. – [Vol. 86](#), № 3. – P. 828–833.
158. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer / D. Bergqvist, G. Agnelii, A. T. Cohen [et al.] // *The New England journal of medicine.* – 2002. – Vol. 346, № 28. – P. 975–980.
159. Economic burden of long-term complications of deep vein thrombosis after total hip replacement surgery in the United States / J. A. Caprini, M. F. Botteman, J. M. Stephens [et al.] // *Value Health.* – 2003. – Vol. 6. – P. 59–74.

160. Economic evaluation of prophylaxis of venous thromboembolism in acute medical patients with enoxaparin in the U.K. / A. Lloid, P. Anderson, D. J. Quinian [et al.] // *Blood*. – 2000. – Vol. 96. – P. 847a.
161. Efficacy and safety of weight-adapted nadroparin calcium vs. heparin sodium in prevention of clinically evident thromboembolic complications in 1,190 general surgical patients / B. Egger, S. W. Shhmid, M. Naef [et al.] // *Digestive Surgery*. – 2000. – Vol. 17. – P. 602–609.
162. Eilertsen K. E. Tissue factor : pathophysiology and cellularbiology / K. E. Eilertsen, B. Osterud // *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. – 2004. – Vol. 15, № 7. – P. 521–538.
163. Epidemiology of fatal pulmonary embolism in non – surgical patients / R. Alikhan, F. Peters, R. Wilmott [et al.] // *Blood*. – 2002. – Vol. 100, № 8. –P.276.
164. Experience and efficacy of a bipolar vessel sealing system for radical abdominal hysterectomy / S. Kyo, Y. Mizumoto, M. Takakura [et al.] // *International Journal of Gynecological Cancer*. – 2009. – Vol. 19, № 9. – P. 1658–1661.
165. Falanga A. A. Venous thromboembolism in oncology / A. A. Falanga, A. Vignoli // *Experimental oncology*. – 2004. – Vol. 26, № 1. – P. 11–14.
166. FINHYST, a prospective study of 5279 hysterectomies : complications and their risk factors / T. H. Brummer, J. Jalkanen, J. Fraser [et al.] // *Human Reproduction*. – 2011. – Vol. 26, № 7. – P. 1741–1751.
167. Guide to Anticoagulant therapy : Heparin. A Statement for healthcare Professionals from the American Heart Association / J. Hirsh, S. S. Anand, J. L. Halperin, V. Fuster // *Curculation*. – 2001. – P. 2994–3018.
168. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force Report. European Society of Cardiology // *European Heart Journal*. – 2000. – Vol. 21. – P. 1301–1336.
169. Guidelines or Antithrombotic Therapy for Prevention and Treatment of Thrombosis. The Sixth (2000) ACCR // *Chest*. – 2001. – Vol. 119. – Suppl. 1. – P. 370.

170. Haas S. K. Venous thromboembolic risk and its prevention in hospitalized medical patients / S. K. Haas // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. – 2002. – Vol. 28. – P. 577–583.

171. Hansen C. T. Timing of heparin prophylaxis and bleeding complications in hysterectomy a nationwide prospective cohort study of 9,949 Danish women / C. T. Hansen, H. Kehlet, C. Møller // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. – 2008. – Vol. 87, № 10. – P. 1039–1047.

172. Hemoviskoelastography—a new method of monitoring hemostasis / O. Tarabrin, I. Tyutrin, S. Kalinchuk [et al.] // *European Journal of Anaesthesiology*. – 2011. – Vol. 28. – Suppl. 48. – P. 85–86.

173. Hermans C. C. Review of the rebound phenomenon in new anticoagulant treatments / C. C. Hermans, D. Claeys // *Current Medical Research & Opinion*. – 2006. – Vol. 22. – P. 471–481.

174. High factor VIII antigen levels increase the risk of venous thrombosis but are not associated with polymorphisms in the von Willebrand factor and factor VIII gene / P. W. Kamphuisen, J. C. J. Eikenboom, F. R. Rosendaal [et al.] // *British Journal of Haematology*. – 2001. – Vol. 115. – P. 156–158.

175. Hillen H. F. Thrombosis in cancer patients / H. F. Hillen // *Annual of oncology (ESMO)*. – 2000. – Vol. 1. – Suppl. 3. – P. 273–276.

176. Hull R. D. Thromboprophylaxis : when to finish / R. D. Hull // *International Surgical Thrombosis Meeting "Optimizing VTE Management in surgical patients"*. – Greece, 2007.

177. Incidence of thrombosis in gastro–esophageal cancer; a cohort study of 761 patients / M. Tesselaar, N. Steeghs, F. Rosendaal, S. Osanto // *American Society of Clinical Oncology, 41 Annual Meeting*, May 13–17, 2005. – P. 779.

178. Increased platelet aggregation and production of platelet – derived microparticles after surgery for upper gastrointestinal malignancy / M. Ikeda, S. Iwamoto, H. Imamura [et al.] // *Journal of Surgical Research*. – 2003. – Vol. 115, № 2. – P. 174–183.

179. Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. National cancer institute of Canada clinical trials group breast cancer site group / K. I. Pritchard, A. H. Paterson, N. A. Paul [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2008. – P. 2731–2737.

180. Interpretation of increased D–dimer values. II / T. Ziegler, M. Murzik, A. Schau [et. al.] // *Hamostaseologie*. – 2004. – Vol. 24, № 2. – P. 144–146.

181. Jacquemin M. The of antibodies to coagulation factors for anticoagulant therapy / M. Jacquemin, J. M. Saint–Remy // *Current Medicinal Chemistry*. – [2004](#). – [Vol. 1](#), № 17. – P. 2291–2296.

182. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism / C. Kearon // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 122–130.

183. Khilanani R. Extensive iliac vein thrombosis as a rare complication of a uterine leiomyoma : a case report / R. Khilanani, V. Dandolu // *The Journal of Reproductive Medicine*. – 2007. – Vol. 52, № 6. – P. 537–538.

184. Laparoscopic assisted radical vaginal hysterectomy for cervical carcinoma : morbidity and long–term follow–up / G. Mehra, A. Weekes, P. Vantrappen [et al.] // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2010. – Vol. 36, № 3. – P. 304–308.

185. Laparoscopic coagulation of the uterine blood supply in laparoscopic–assisted vaginal hysterectomy is associated with less blood loss / C. Köhler, K. Hasenbein, P. Klemm [et al.] // *European Journal of Gynaecological Oncology*. – 2004. – Vol. 25, № 4. – P. 453–456.

186. Lechner K. Antithrombin III concentrates–are they clinically usefull / K. Lechner, P. A. Kyrle // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 1995. – Vol. 73. – P. 340–348.

187. Lee A. J. The thrombophilic state induced by therapeutic agents in cancer patients / A. J. Lee, M. N. Levine // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. – [1999](#). – [Vol. 25](#). – P. 137–145.

188. Lee A. J. Treatment strategies for venous thromboembolism in the cancer patient / A. J. Lee // *American Society of Clinical Oncology*. – 2001. – P. 309–315.

189. Levine M. N. Thrombosis and cancer / M. N. Levine, A. Y. Lee, A. K. Kakkar // American Society of Clinical Oncology. – 2005. – Vol. 13/17. – P. 748–577.
190. Lip J. A. Cancer and the prothrombotic state / J. A. Lip, B. S. Chin, A. D. Blann // The Lancet Oncology. – 2002. – Vol. 3, № 1. – P. 27–34.
191. Low molecular weight heparin (LMWH) therapy and survival in advanced cancer (abstract) / A. K. Kakkar, Z. Kadziola, R. C. N. Willamson [et al.] // Blood. – 2002. – Vol. 100. – P. 148a.
192. Lykke J. J. Haemostatic alterations in colorectal cancer : perspectives for future treatment / J. J. Lykke, H. J. Nielsen // Surgical Oncology. – 2004. – Vol. 88(4). – № 5. – P. 269–275.
193. Markers endothelial and haemostaticfunction in the treatment of relapsed myeloma with the immunomodulatory agent Actimid (CC–4047) and their relationship with venous thrombosis / M. Streetly, B. Hunt, K. Parmar [et al.] // European Journal of Haematology. – 2005. – Vol. 74, № 4. – P. 293–296.
194. Meta–analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery / P. Mimetic, S. Laborite, J. Y. Damon [et al.] // British Journal of Surgery. – 2001. – Vol. 88. – P. 913–930.
195. Meta–analysis of thromboembolic prophylaxis after total knee arthroplasty / G. H. Westrich, S. B. Haas, P. Mosca [et al.] // Journal of Bone & Joint Surgery, British. – 2000. – Vol. 82. – P. 795–800.
196. Mortality and causes of death in inherited antithrombin deficiency / H. H. Van Boven, J. P. Vandenbroucke, R. G. Westendorp, F. R. Rosendaal // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 1997. – Vol. 77. – P. 452–455.
197. Mousa S. A. Antithrombotic in thrombosis and cancer / S. A. Mousa // Expert Review of Cardiovascular Therapy. – 2003. – Vol. 1, № 2. – P. 283–291.
198. Mousa S. A. Low–molecular–weight heparins in thrombosis and cancer / S. A. Mousa // Seminars in Thrombosis and Hemostasis. – 2004. – Vol. 30. – Suppl. – P. 25–30.

199. Mousa S.A. Low-molecular-weight heparins in thrombosis and cancer: emerging links / S. A. Mousa // *Cardiovascular Drug Reviews*. – 2004. – Vol. 22, № 2. – P. 121–134.
200. New method diagnostics coagulation disorders after surgery / O. Tarabrin, V. Suslov, V. Grubnik [et al.] // *Critical Care*. – 2010. – Vol. 14. – Suppl. 1. – P. 122.
201. New method diagnostics coagulation disorders after surgery / O. Tarabrin, I. Tyutrin, A. Stecenko [et al.] // *Critical Care Medicine*. – 2010. – Vol. 38, № 12. – P. 503.
202. New method diagnostics coagulation disorders after surgery / O. Tarabrin, B. Zaporozhchenko, V. Mazur [et al.] // *Intensive Care Medicine*. – 2008. – Vol. 36, Is. 9. – P. S. 224.
203. Newer concepts of blood coagulation / H. R. Roberts, D. M. Monroe, J. A. Oliver [et al.] // *Haemophilia*. – 1998. – Vol. 4. – P. 331–334.
204. Newly diagnosed malignancy in patients with venous thromboembolism. Search or wait and see? / M. H. Prins, P. J. K. Hettiarachchi, A. Lensing, J. Hirsh // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 1997. – Vol. 78. – P. 121–125.
205. Nezhat C. Septic pelvic thrombophlebitis following laparoscopic hysterectomy / C. Nezhat, P. Farhady, M. Lemyre // *Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*. – 2009. – Vol. 13, № 1. – P. 84–86. – (Review).
206. Perioperative development of a thrombotic risk profile in patients with carcinomas of the breast : a cause of increased thrombosis / C. Oberhoff, C. Rollwagen, A. M. Tauchert [et al.] // *European Journal of Gynaecological Oncology*. – 2000. – Vol. 21, № 6. – P. 560–568.
207. Pharmaceutical thrombosis prophylaxis, bleeding complications and thromboembolism in a national cohort of hysterectomy for benign disease / T. H. Brummer, A. Heikkinen, J. Jalkanen [et al.] // *Human Reproduction*. – 2012. – Vol. 27, № 6. – P. 1628–1636.
208. Pineo J. F. Dalteparin: pharmacological properties and clinical efficacy in the prophylaxis and treatment of thromboembolic diseases / J. F. Pineo, R. D. Hull // *European Journal of Medical Research*. – 2004. – Vol. 30, № 94. – P. 215–224.

209. Pinjala R. Deep Vein Thrombosis Following Laparoscopic Hysterectomy in a Nulliparous Woman / R. Pinjala, R. R. Lankala, V. N. Pulipati // *The Journal of Obstetrics & Gynecology of India*. – 2011. – Vol. 61, № 4. – P. 445–446.

210. Plasma coagulation markers in patients with solid tumors and venous thromboembolic disease receiving oral anticoagulation therapy / S. Sallah, A. Husain, V. Sigounas [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2004. – Vol. 10, № 21. – P. 7238–7243.

211. Prandoni P. Antithrombotic strategies in patients with cancer / P. Prandoni // *Thrombosis and Haemostasis*. – 1997. – Vol. 78. – P. 141–144.

212. Prevalence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in superficial thrombophlebitis of the lower limbs : prospective study of 60 cases / M. L. Sobreira, F. H. Maffei, W. B. Yoshida [et al.] // *International Journal of Angiology*. – 2009. – Vol. 28, № 5. – P. 400–408.

213. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines according to scientific evidence / A. N. Nicolaides [et al.] // *International Journal of Angiology*. – 2006. – Vol. 25. – P. 101–161.

214. Prevention of perioperative venous thromboembolism : outcome after cancer and non–cancer surgery (abstract) / A. K. Kakkar, S. Haas, D. Walsh [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – [2001. – Vol. 86.](#) – Suppl. – P. 1732.

215. Prevention of venous thromboembolism The Seventh ACCR Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy / W. H. Geerts, G. F. Pineo, J. A. Heit [et al.] // *Chest*. – 2004. – Vol. 126. – Suppl. – P. 338S–400S.

216. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (dalteparin) following major abdominal surgery for malignancy / M. S. Rasmussen, P. Willie–Jorgensen, L. N. Jorgensen [et al.] // *Blood*. – [2003. – Vol. 102. – P. 56 a.](#)

217. Pulmonary Embolism–New Paradigms in diagnosis and Therapy // *Chest*. – 2001. – Vol. 120. – P. 1556–1561.

218. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe

respiratory disease / F. X. Kleber, C. Witt, G. Vogel [et al.] // *American Heart Journal*. – 2003. – Vol. 145. – P. 614–621.

219. Rasmussen M. S. Preventing thromboembolic complications in cancer patients after surgery : a role for prolonged thromboprophylaxis / M. S. Rasmussen // *Cancer Treatment Reviews*. – 2002. – Vol. 28. – P. 141–144.

220. Recent advances in venous thromboembolic prophylaxis during and after total hip replacement : symposium / E. A. Salvati, V. D. Pelligini, H. N. Sharrock [et. al.] // *The Journal of Bone & Joint Surgery*. – 2000. – Vol. 82A. – P. 252–270.

221. Recombinant activated factor VII in obstetric hemorrhage : experiences from the Australian and New Zealand Haemostasis Registry / LE. Phillips, C. McLintock, W. Pollock [et al.] // *Anesthesia & Analgesia*. – 2009. – Vol. 109, № 6. – P. 1908–1915.

222. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis / Prandoni P., Lensing A., Piccioli [et al.] // *Blood*. – 2002. – Vol. 100. – P. 3484–3488.

223. Residual venous thrombosis as predictive factor of recurrent venous thromboembolism / P. Prandoni, A. Lensing, M.H. Prins [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2002. – Vol. 137. – P. 955–960.

224. Rickles F. Epidemiology of thrombosis and cancer / F. Rickles, M. Levine // *Acta haematology*. – 2001. – Vol. 106. – P. 6–12.

225. Rickles F. Molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer / F. Rickles, A. A. Falanga // *Thrombosis Research*. – 2001. – Vol. 102. – P. 215–224.

226. Risk factors for deep-vein thrombosis and pulmonary thromboembolism in benign ovarian tumor / M. Shiota, Y. Kotani, M. Umemoto [et al.] // *Tohoku Journal of Experimental Medicine*. – 2011. – Vol. 225, № 1. – P. 1–3.

227. Rodger M. Diagnosis of pulmonary embolism / M. Rodger, P. S. Wells // *Thrombosis Research*. – 2001. – Vol. 103. – P. 225–238.

228. Sadler J. E. von. Willebrand factor : two sides of a coin / J. E. Sadler von // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2005. – Vol. 3. – P. 1702–1709.

229. Sallah S. Venous thrombosis in patients with solid tumors : determination of frequency and characteristics / S. Sallah, J. Y. Wan, N. P. Nquyen // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2002. – Vol. 87. – P. 575–579.

230. Samama M. M. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients : the Sirius study / M. M. Samama // *Annals of Internal Medicine*. – 2000. – Vol. 160. – P. 3415–3420.

231. Schulman S. Thrombosis prophylaxis in hospitalized medical patients : does prophylaxis in all patients make sense? / S. Schulman, M. den Heijer, A. M. Nys // *Netherlands Journal of Medicine*. – 2000. – Vol. 56. – P. 171–176.

232. Simmonds R. E. Regulation of coagulation / R. E. Simmonds, D. A. Lane // J. Loscalzo, AL. Schafer : eds. // *Journal Thrombosis and Hemorrhage*. 2nd ed. – Baltimore : Williams and Wilkins. – 1998. – P. 46.

233. Smorenburg S. M. Should patients with venous thromboembolism and cancer be treated differently? / S. M. Smorenburg, B. A. Hutten, M. N. Prins // *Haemostasis*. – 1999. – Vol. 29. – Suppl. – P. 91–97.

234. Steward R. G. Giant uterine leiomyomata / R. G. Steward, H. W. Denhartog, A. R. Katz // *Fertility and Sterility*. – 2011. – Vol. 95, № 3. – P. 1121. e15–17. – Review.

235. Tarabrin O. Low frequency hemoviscoelastography – new method diagnostics coagulation disorders after surgery / O. Tarabrin // *Intensive care medicine*. – 2006. – Vol. 32, № 1. – P. 64.

236. Tarabrin O. New method diagnostics coagulation disorders after surgery / O. Tarabrin, V. Mazur, A. Suhanov // *The 14th World Congress of Anaesthesiologists*. – Cape Town, South Africa, March 2–7, 2008. – P. 178.

237. Tarabrin O. Perioperative monitoring of coagulation / O. Tarabrin // *13 World Congress of Anesthesiologist*. – Paris, 2004. – № 702.

238. The decision to prematurely terminate a trial of R–HuEPO due to thrombotic events / MQ. Rosenzweig, CM. Bender, JP. Lucke [et al.] // *Journal of Pain and Symptom Management*. – 2004. – Vol. 27. – P. 185–190.

239. The emerging value of P-selectin as a disease marker / J. Kappermayer, B. J. Nagy, K. Miszti-Blasius [et al.] // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2004. – Vol. 42, № 5. – P. 475–486.
240. The epidemiology of venous thromboembolism in the community / J. A. Heit, M. D. Silverstein, D. N. Mohr [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2001. – Vol. 86. – P. 452–463.
241. The long-term clinical course of acute deep vein thrombosis / P. Prandoni, A. Lensing, A. Cogo [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 1996. – Vol. 125. – P. 1–7.
242. The risk of diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism / M. T. Sorensen, L. Mellemkjaer, F. H. Steffensen [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 1998. – Vol. 338. – P. 1169–1173.
243. The venous thrombotic risk in non-surgical patients : epidemiological data and efficacy / safely profile of a low molecular weight heparin (enoxaparin) / E. Leichler, W. Schramm, C. W. Flosbach [et al.] // *Haemostasis*. – 1996. – Vol. 26. – Suppl. – P. 49–56.
244. Thodiyil P. A. Variation in relative risk of venous thromboembolism in different cancers / P. A. Thodiyil, A. K. Kakkar // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2002. – Vol. 87. – P.1076–1077.
245. Three months versus one year of oral anti coagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis / G. Agneli, P. Prandoni, M. G. Santamaria [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2001. – Vol. 345, № 25. – P. 165–169.
246. Thrombophilic state in breast cancer // Seminars in double-blind study to compare the efficacy and safety of postoperative fondaparinux (Arixtra) and preoperative dalteparin in the prevention of venous thromboembolism after high risk abdominal surgery : the PEGASUS Study / M. Schmitt, W. Kuhn, N. Hardee, H. Grief // *Blood*. – 2003. – Vol. 102. – P. 15 a.
247. Thrombosis associated with a large uterine myoma : case report / M. Bonito, L. Gulemi, R. Basili [et al.] // *Clinical & Experimental Obstetrics & Gynecology*. – 2007. – Vol. 34, № 3. – P. 188–189.

248. Total laparoscopic hysterectomy (TLH) versus coagulation of uterine arteries (CUA) at their origin plus total laparoscopic hysterectomy (TLH) for the management of myoma and adenomyosis / H. S. Pan, M. L. Ko, L. W. Huang [et al.] // *Minimally invasive therapy & allied technologies*. – 2008. – Vol. 17, № 5. – P. 318–322.

249. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. Lectures on clinical medicine, delivered at the Hotel–Dieu / A. Trousseau. – Paris ; London : New Sydenham Society. – 1872. – P. 281–295.

250. Turkstra F. The treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism / F. Turkstra, M. M. Koopman, H. R. Buller // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 1997. – Vol. 78. – P. 489–496.

251. Ultrasonography of contralateral veins in patients with unilateral deep–vein thrombosis / P. Prandoni, A. Lensing, A. Piccioli [et al.] // [Lancet](#). – 1998. – Vol. 352. – P. 786.

252. Using haemoviscoelastography for monitoring risk of thromboembolism in patients with carcinoma of corpus uteri against a background of bemiparin / O. Tarabrin, S. Tarasenko, A. Turenko [et al.] // *Intensive Care Medicine*. – 2010. – Vol. 36. – Suppl. 2 – S. 260–269.

253. Van Tuiburg N. H. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and the risk for deep vein thrombosis / N. H. Van Tuiburg, F. R. Rosendaal, R. M. Bertina // *Blood*. – 2002. – Vol. 95. – P. 2855–2859.

254. Variation in thromboembolic complications among patients undergoing commonly performed cancer operations / R. R. De Martino, P. P. Goodney, E. L. Spangler [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2012. – Vol. 55, № 4. – P. 1035–1040.e4.

255. Venous thromboembolism as a complication of uterine fibroids : a retrospective descriptive study / H. Fletcher, G. Wharfe, N. P. Williams [et al.] // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. – 2009. – Vol. 29, № 8. – P. 732–736.

256. Venous thromboembolism in internal medicine : risk assessment and pharmaceutical prophylaxis : publication for the specialist platform / L. Lutz, S. Haas, V. Hach–Wunderle [et al.] // *Med Welt*. – 2002. – Vol. 53. – P. 231–234.

257. Venous thromboembolism risk assessment in medical patients / A. T. Cohen, R. Alikhan [et al.] // *Blood*. – [2002. – Vol. 100. – P. 280a](#).
258. Viale P. H. Venous thromboembolism in patients with cancer. Part II. Current treatment strategies / P. H. Viale, R. N. Schwartz // *Clinical Journal of Oncology Nursing*. – 2004. – Vol. 8, № 5. – P. 465–469.
259. White R. H. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures // R. H. White, H. Zhou, P. S. Romano // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2003. – Vol. 90. – P. 446–455.
260. Zacharski L. R. Warfarin versus low-molecular-weight heparin therapy in cancer patients / L. R. Zacharski, P. Prandoni, M. Monreal // *The Oncologist*. – 2005. – Vol. 10, № 1. – P. 72–79.
261. Zakarija A. Bleeding and thrombosis in cancer patients // A. H. Zakarija, H. C. Kwaan // *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. – 2003. – Vol. 1, № 2. – P. 271–281.