

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

ГРІЧУШЕНКО ІННА СЕРГІЇВНА

УДК: 616.71-001.5-08+616-005.7(043.3)

ПРОФІЛАКТИКА ТРОМБОЕМБОЛІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ  
З ПЕРЕЛОМАМИ ДОВГИХ ТРУБЧАСТИХ КІСТОК НИЖНІХ КІНЦІВОК

14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія

Дисертація на здобуття вченого ступеня кандидата медичних наук

Науковий керівник:  
завідувач кафедри анестезіології  
та інтенсивної терапії з  
післядипломною підготовкою ОНМедУ,  
д. мед. н., професор Тарабрін О. О.

2016

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. ТРОМБОЕМБОЛІЧНІ УСКЛАДНЕННЯ В ТРАВМАТОЛОГІЇ, ЇХ ДІАГНОСТИКА ТА ПРОФІЛАКТИКА .....	13
1.1 Фактори ризику та патогенез тромбоутворення .....	13
1.2 Ускладнення у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок .....	18
1.3 Лабораторний контроль стану системи гемостазу.....	20
1.4 Інструментальні методи дослідження гемостазу .....	21
1.5 Профілактика «венозного тромбоемболізму».....	24
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	38
2.1. Матеріал дослідження .....	38
2.2. Методи дослідження .....	42
2.3. Методи лікування .....	56
2.4. Статистична обробка результатів дослідження.....	59
РОЗДІЛ 3. СТАН СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ ПЕРЕД ОПЕРАТИВНИМ ВТРУЧАННЯМ У ХВОРИХ З ПЕРЕЛОМАМИ ДОВГИХ ТРУБЧАСТИХ КІСТОК.....	61
3.1 Результати дослідження хворих при надходженні до стаціонару.....	61

3.2 Реакція системи гемостазу на функціональну пробу з двократною локальною гіпоксією верхньої кінцівки у обстежених хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок в передопераційному періоді.....	65
3.3 Стан системи гемостазу у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок після проведення заходів профілактики тромбогеморагічних ускладнень у доопераційному періоді.....	75
РОЗДІЛ 4. СТАН СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ ПІСЛЯ ОПЕРАТИВНОГО ВТРУЧАННЯ У ХВОРИХ З ПЕРЕЛОМАМИ ДОВГИХ ТРУБЧАСТИХ КІСТОК.....	80
4.1 Застосування еноксапарину 0,5 мг/кг у якості тромбопрофілактики у хворих із переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок .....	80
4.2 Застосування ривароксабану 10 мг у якості тромбопрофілактики у хворих із переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок.....	84
4.3 Застосування ривароксабану 15 мг у якості тромбопрофілактики у хворих із переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок.....	87
4.4 Порівняльна характеристика показників системи гемостазу між групами в післяопераційному періоді.....	90
РОЗДІЛ 5. ЗАКЛЮЧНА ЧАСТИНА.....	102
ВИСНОВКИ.....	106
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	108
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	109

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

A0 – початковий показник агрегатного стану крові в момент часу  $t_0$

A1 – амплітуда контактної фази коагуляції

АГ – артеріальна гіпертензія

Аг Тр – агрегація тромбоцитів

АПЗ – амплітуда полімеризації згустку

АТд – артеріальний тиск диастолічний

АТс – артеріальний тиск систолічний

АТср - артеріальний тиск середній

АТШ – антитромбін Ш

АЧР – активований час рекальцифікації

АЧТЧ – активований частково тромбопластиновий час

ВТЕ – венозний тромбоемболізм

ВТФ – взаємодія тромбін - фібриноген

ДВЗ - дисеміноване внутрішньосудинне згорання

ЕА - епідуральна анестезія

ІКД – інтенсивність коагуляційного драйву

ІКК – інтенсивність контактної фази коагуляції

ІПЗ – інтенсивність полімеризації згустку  
ІРЛЗ – інтенсивність ретракції та лізису згустку  
ІРП – індекс резерву плазміногену  
ІТЗ – інтенсивність тотального згортання крові  
ІТТ - інфузійно-трансфузійна терапія  
КА - комбінована анестезія  
КТА – константа тромбінової активності  
МА – максимальна амплітуда  
МНС – міжнародне нормалізоване співвідношення  
НПТЕГ – низькочастотна п'єзоелектрична тромбоеластографія  
НМГ - низькомолекулярні гепарини  
НФГ - нефракціонований гепарин  
ОЦК - об'єм циркулюючої крові  
ПТ - пульсовий тиск  
ПІ - протромбіновий індекс  
ПЧ - протромбіновий час  
РАСК – регуляція агрегатного стану крові  
РФМК – розчинні фібрин-мономерні комплекси  
ТГВ - тромбоз глибоких вен  
ТГУ – тромбогеморагічні ускладнення  
ТЕГ – тромбоеластографія  
ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії  
ТЕУ - тромбоемболічні ускладнення  
ТЧ - тромбіновий час  
ТФ – тканинний фактор  
ФА – фібринолітична активність  
ФГ – фібриноген  
ЧЗК – час згортання крові  
ЧПЗ – час полімеризації згустка

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШВЛ – штучна вентиляція легень

T – час формування фібрин - тромбоцитарної структури згустку

t1 – час контактної фази коагуляції

TFPI – інгібітор шляху тканинного фактора

Hb - гемоглобін

Ht - гематокрит

SpO<sub>2</sub> – насичення гемоглобіну киснем

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Висока захворюваність і смертність пов'язані з виникненням венозного тромбоемболізму (ВТЕ), у США, Азії та Європі частота ВТЕ експоненціально зростає з < 5 випадків на 100000 людей менше 15 років до приблизно 500 випадків (0,5%) на 100000 чоловік у віці 80 років (McRae, 2014). Приблизно 2 мільйони випадків тромбозу глибоких вен (ТГВ) і 200000 смертей від тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) відмічаються щорічно в США, Азії та Європі (Волкова Ю. В., 2015). ВТЕ впливає на якість життя під час гострої і хронічної фази із-за самої хвороби та ризику кровотеч як ускладнення антикоагулянтної профілактики (Гриценко С. М., 2014). Дані раніше опублікованих досліджень в Америці, Азії та Європі показали, що від 60 до 80% госпіталізованих пацієнтів відносяться від помірного до високого ступеню ризику розвитку ВТЕ (Гриценко С. М., 2015). До групи пацієнтів з дуже високим ступенем виникнення цієї патології відносяться онкохворі, з випадками ВТЕ в анамнезі та ортопедично-травматологічні хворі (Волкова Ю. В., 2012). Слід зазначити, що антитромботична профілактика в цих групах хворих була адекватною тільки у 50%, у зв'язку з цим цікаво

відзначити, що причиною був саме дефіцит використання механічної профілактики (Vazquez et al., 2014).

Необхідність в післяопераційній профілактиці тромбоемболічних ускладнень (ТЕУ) в ортопедичній хірургії та травматології безсумнівна (Тарабрин О.О., 2015). При відсутності клінічних проявів тромбозу, частота підтверджень наявності ТГВ при проведенні венографії в перші 7 - 14 днів після операції складає близько 40-60%; близько половини з цих тромбозів виявляються клінічно (Тарабрин О. О., 2015).

Незважаючи на різні рекомендації і доступні ліки для антитромботичної профілактики було встановлено, що загальне дотримання керівних рекомендацій «The American College of Chest Physicians» (ACCP) для профілактики ВТЕ в шести американських лікарнях було лише в 13,3% випадків, починаючи з 2,8% для нейрохірургії, 52,4% в ортопедичній хірургії. Опитування серед хірургів Сполученого Королівства показали, що тільки 7% респондентів дотримується протоколу профілактики після операції металоостеосинтезу з приводу перелому стегна і 44% після артропластики стегна (Ten Cate-Hoek and Namulyák, 2012).

У пацієнтів, які потрапили до групі високого ризику та взагалі не отримували антитромботичну профілактику, ризик розвитку ВТЕ складає 40–80% (Hadi A Goubran et al., 2012).

Таким чином, не вирішеною проблемою тромбопрофілактики у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок слід вважати визначення патогенетичних валідних щодо травми факторів згортання крові з урахуванням їх залежності від характеру адаптаційних механізмів на механічні ушкодження на тлі застосування різних антикоагулянтів у динамиці, що обумовило актуальність дослідження.

Стосовно цього концепція роботи полягає в тому, що підвищення ефективності тромбопрофілактики у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок, включаючи зниження летальності, тривалості

лікування, кількості ускладнень та їх попередження повинно бути патогенетично обґрунтоване в залежності від стану системи згортання крові в кожний період хв.ороби, а також врівноважених механізмів гемостазу у хворих на механічне ушкодження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри анестезіології та інтенсивної терапії з післядипломною підготовкою Одеського національного медичного університету «Тромбонебезпека в хірургії. Шляхи діагностики, профілактики та корекції.» (№ держреєстрації 0102U006582, шифр 363/03-06).

**Мета дослідження** – підвищення ефективності лікування хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок шляхом уточнення механізмів формування порушень гемостазу на тлі застосування різних антикоагулянтів.

**Завдання дослідження:**

1. Оцінити початковий стан та резервні можливості системи гемостазу у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок, що надійшли до стаціонару.
2. Встановити динаміку змін і порушень у системі гемостазу хворих із переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок, які отримували еноксапарин натрію по 0,5 мг/кг на добу протягом лікування.
3. Встановити динаміку змін і порушень у системі гемостазу хворих із переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок, які отримували рівароксабан по 10 мг на добу протягом лікування.
4. Встановити динаміку змін і порушень у системі гемостазу хворих із переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок, які отримували рівароксабан по 15 мг на добу протягом лікування.



5. Обрати найбільш оптимальний метод профілактики тромбоембологічних ускладнень та оцінити його ефективність у даній групі хворих.

**Об'єкт дослідження** - тромбоемболічні ускладнення у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок, яким проводилися операції металоостеосинтезу.

**Предмет дослідження** – система згортання крові у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок до та після використання розробленого методу профілактики тромбоемболічних ускладнень.

**Методи дослідження:** епідеміологічні, загальноклінічні, біохімічні, інструментальні, аналітико-статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Удосконалено діагностику порушень в ланках системи гемостазу у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок шляхом додатку до традиційних методів низькочастотної вібраційної п'єзоелектричної тромбоеластографії, що дозволило отримати нові відомості про реологічні властивості крові в реальному часі та зробити оцінку функціонального стану тромбоцитарно-судинного, коагуляційного компонентів гемостазу та фібринолізу комплексною.

Отримані нові відомості щодо оцінки системи регуляції агрегатного стану крові (РАСК) у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок при застосуванні проби з двократною локальною гіпоксією верхньої кінцівки, що надає можливості поширеного застосування експрес-діагностики.

Доповнені дані щодо оцінки ефективності та своєчасності початку профілактики і комплексної корекції тромбоемболічних ускладнень в реальному часі.

Уточнені механізми залежності гіперкоагуляційних зсувів в основних ланках системи гемостазу під час анестезіологічного забезпечення, а саме на судинно-тромбоцитарний, коагуляційний і фібринолітичний компоненти системи гемостазу у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок за допомогою низькочастотної вібраційної п'єзоелектричної тромбоеластограми (НПТЕГ).

Встановлено доцільність проведення комплексної корекції ТГУ шляхом поєднання спинномозкової анестезії з механічними методами профілактики та застосуванням низькомолекулярних гепаринів або пероральних антикоагулянтів та вплив на зменшення вірогідності виникнення ТГУ у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок.

Вперше обґрунтовано застосування комплексної корекції ТГУ шляхом поєднання механічних методів профілактики та перорального антикоагулянта ривароксабана по 15 мг на добу, що підтверджено виданням інформаційного листа «Профілактика тромбоемболічних ускладнень у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок» (Київ, 2016)

**Практичне значення отриманих результатів.** Використання запропонованих варіантів гемостатичних порушень при переломах довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок, що засновані на вивченні в реальному часі різних ланок гемостазу дано можливість здійснення індивідуалізованого та диференційованого підходу до діагностичних і лікувальних заходів у даної категорії хворих.

Доведено доцільність поєднання комбінованої анестезії з механічними методами профілактики тромбогеморагічних ускладнень на тлі застосування низькомолекулярних гепаринів.

Встановлено, що у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок застосування розробленого алгоритму тромбопрофілактики дозволило знизити кількість тромбогеморагічних ускладнень до 3,5 разів, вірогідно скоротити термін перебування хворих у стаціонарі до 2 разів.

Отримані при виконанні роботи дані були використані при підготовці та виданні інформаційного листу: «Профілактика тромбоемболічних ускладнень у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок» (Київ 2016 р.). Були впроваджені до клінічної практики в клініці медичного університету, центрі реконструктивної та відновлювальної медицини ОНМедУ м. Одеса (акт від 12.05.2015 р.), КУ «Одеський обласний клінічний медичний центр» (акт від 01.02.2016 р.), у Військово-медичному клінічному центрі Південного регіону м. Одеса (акт від 15.01.2016 р.), КУ «Міська клінічна лікарня № 11» м. Одеса (акт від 20.01.2016 р.), КУ «Одеська обласна клінічна лікарня» (акт від 01.04.2016 р.).

**Особистий внесок дисертанта.** Автором самостійно проведений інформаційний пошук за обраною тематикою, проаналізовано літературу та джерела мережі Інтернет; визначені напрямки дослідження, сформульовані мета та завдання дослідження, висновки, практичні рекомендації; визначена методика проведення анестезіологічного забезпечення у хворих.

Автор особисто розробив та застосував нову методику тромбогеморагічних ускладнень у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок.

Автор самостійно проводив включення хворих у клініці дослідження, контроль за виконанням протоколу-дизайну дослідження, підготовку досліджуваного матеріалу для постановки необхідних методик, роботу з архівним матеріалом, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, опублікував статті та тези, доповідав за темою дослідження на науково-практичних конференціях і з'їздах, оформив дисертацію й автореферат.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення роботи були викладені та обговорені на засіданні Одеського обласного товариства анестезіологів (м. Одеса, 2011 р.); на I-му міждисциплінарному симпозіумі анестезіологів та акушерів-гінекологів з міжнародною участю «Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії в акушерстві та гінекології» (м.

Одеса, 2013р.); 33<sup>rd</sup> International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine (Brussels, Belgium, 2013); на Міжнародному Конгресі по гемостазіології, анестезіології та інтенсивної терапії (м. Одеса, 2014 р.); на Міжнародному Конгресі по гемостазіології, анестезіології та інтенсивної терапії (м. Одеса, 2015 р.); на Міжнародному Конгресі з гемостазіології, анестезіології та інтенсивної терапії (м. Одеса, 2015 р.).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 8 наукових праць, з яких 7 статей у фахових наукових виданнях, 1 публікація у матеріалах міжнародної наукової конференції.

**Структура й обсяг дисертації.** Дисертаційна робота була викладена на 131 сторінках комп'ютерного тексту, складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів з результатами власних досліджень, аналізу та їх обговорення, висновків, практичних рекомендацій, ілюстрована 20 таблицями, 12 малюнками. Список використаних джерел містить 205 джерел, з них – 98 кириличною графікою і 107 латинською графікою (займає 24 сторінки).

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. ТРОМБОЕМБОЛІЧНІ УСКЛАДНЕННЯ В ТРАВМАТОЛОГІЇ, ЇХ ДІАГНОСТИКА ТА ПРОФІЛАКТИКА.

#### 1. 1 Фактори ризику та патогенез тромбоутворення

При відсутності патологічного впливу на організм рідкий стан крові є наслідком рівноваги факторів, які обумовлюють процеси згортання та попереджують їх розвиток. Існує багато патологічних процесів, які спроможні викликати спонтанне утворення тромбів, що може призвести до важких порушень функцій і систем організму [26, 49, 72, 99].

Дотепер у розвитку тромбозів актуальна тріада Вірхова, згідно з якою відбувається уповільнення кровотоку, ураження ендотелію судин і посилення згортання крові [15, 35, 74, 107].

Згідно з сучасними уявленнями, у розвитку ТЕЛА присутні наступні патогенетичні ланки: активація потенціалу (згортання) крові, що супроводжується підвищенням агрегації тромбоцитів, зниження фібринолізу; плазмова ланка – зниження синтезу плазміну, антиромбіну III, ендогенних антикоагулянтів, підвищення активності інгібіторів плазміногену; судинна ланка – ураження ендотелію судин, збільшення синтезу вазоконстрикторів (тромбоксану, ендотеліну, норадреналіну, ангіотензину II), зменшення синтезу вазодилататорів (синтезу оксиду азоту, простацикліну) [61, 62, 74, 93].

Подібні зміни згортання крові називають гіперкоагуляційними станами. Підвищене згортання крові, відоме також як предтромботичний стан, виявляється як схильність до тромбозу в умовах, які б не привели до тромбозу у здорових індивідуумів. Ряд спадкових і набутих факторів ризику розвитку тромбозу ідентифіковані як гіперкоагуляційні стани та

асоціюються з артеріальною або венозною тромбоемболією. Термін тромбофілія використовується для опису спадкової схильності до тромбозу. Тромб утворюється, коли порушується рівновага між тромбогенними факторами та захисними механізмами гемостазу [54, 96, 122, 147].

Відомі наступні тромбогенні фактори: стимуляція або пошкодження судинної стінки, активація тромбоцитів, активація факторів згортання крові, інгібування фібринолізу, застій крові (стаз). До захисних механізмів, які перешкоджають виникненню тромбозу, відносяться: непорушена антикоагулянтна активність ендотелію, нормальна кількість і функція природних інгібіторів серинових протеаз, кліренс активних протеаз гепатоцитами та ретикулоендотеліальною системою (РЕС), інтактна фібринолітична система [99, 122, 163].

Тромб утворюється внутрішньосудинною масою фібрину та клітин крові. Відносне співвідношення клітин і фібрину залежить від гемодинамічних факторів. Артеріальні тромби, які формуються при високій швидкості потоку, складаються в основному з тромбоцитарних агрегатів, які утримуються разом фібриновими нитками (білі тромби). Венозні тромби, які виникають у зоні стазу, складаються з великої кількості еритроцитів, фібрину, але утримують відносно небагато тромбоцитів (червоні тромби). Тромби, які утворюються в зонах повільного та помірного кровотоку, є сумішшю еритроцитів, фібрину та тромбоцитів (змішані тромбоцитарно-фібринові тромби) [4, 24, 90, 118].

Тромб піддається безперервним структурним змінам. Лейкоцити притягуються до тромба хемотаксичними факторами, які продукуються в крові в ході активації тромбоцитів, і акумулюються навкруги тромбоцитарних агрегатів у тромбі. Тромбоцити, які знаходяться в тромбі, починають набухати, руйнуватися та на протязі 24 годин замінюються фібрином. Подальша доля тромбу залежить від процесів, які викликають або акумуляцію тромботичного матеріалу, або його розчинення. Тромб

розчиняється фібринолітичними ферментами (наприклад, плазміном), які утворюються під впливом тканинного активатора плазміногену та урокінази, які виділяються ендотеліальними клітинами, а також еластазами, які продукуються лейкоцитами. Тромб може організовуватися, прикріплюватися до стінки судини, руйнуватися, розповсюджуватися або піддаватися фагоцитозу лейкоцитами. Якщо тромбогенні фактори перевищують потужність механізмів розчинення, тромб продовжує зростати [61, 99, 149].

Тромби можуть формуватися у венах, артеріях, серці або мікросудинах органу. Тромб, утворений у будь-якій частині судинної системи, призводить до розвитку ішемії за рахунок оклюзії судини або емболізації та обструкції дистальної частини системи кровообігу [58, 113, 163].

Артеріальний тромб звичайно формується в ділянках неоднорідного та швидкого кровотоку (неокклюзійний). Напроти, венозний тромб утворюється в зонах повільного кровотоку та має тенденцію до обструкції кровообігу (окклюзійний) [91, 116, 122, 165].

Внутрішньосерцевий тромб – своєрідна зона безперервної взаємодії тромбоцитів. Свіжий тромбоцитарний тромб здатен емболізувати або продовжувати зростати з утворенням тромбоцитарних шарів різного віку. Такий тромб у решті решт упродовжується в стінку судини, виділяючи тромбоцитарний ростовий фактор, який сприяє прискоренню проліферації фібробластів і формуванню атеросклеротичної бляшки. При емболізації внутрішньосерцевого тромбу деколи виникає загрозна для життя дистальна ішемія та ураження органів. Як артеріальний, так і венозний тромбоз вельми розповсюджений в клінічній практиці та відноситься до ведучих причин захворюваності та смертності в усіх країнах [118, 145, 159].

В нормі ендотелій здатен нейтралізувати активні серинові протеази, пригнічувати адгезію та агрегацію тромбоцитів, забезпечує поверхню для активації фібринолізу [43, 110, 149, 156]. При патологічних станах уражений

ендотелій не перешкоджує адгезії, агрегації тромбоцитів, виділенню їх вмісту та забезпечує поверхність для активації згортання крові [54, 132, 158].

Колаген і тканинний фактор при порушенні цілісності стінки судини активують систему згортання крові, що супроводжується утворенням тромбіну, останній викликає агрегацію тромбоцитів і утворення фібрину. Активація тромбіном тромбомодулінового шляху обмежує розміри тромбу за рахунок непрямой стимуляції фібринолізу [112, 130, 174, 190].

Від основного тромбу можуть відділятися невеликі тромбоцитарно-фібринові тромби, які закупорюють просвіт судини. Це часто зв'язано з утворенням згустку в камерах серця (внутрішньосерцеві тромби) або в сонних артеріях, що може, наприклад, обумовлювати порушення мозкового кровообігу [58, 99, 177, 181].

Внутрішньосерцевий тромбоз розвивається внаслідок ураження клапанів або ендотелію. Ураження клапанів спостерігається при ревматичному васкуліті, пролапсі мітрального клапану, підгострому ендокардиті, системному червоному вовчаку або вторинному ендокардиті, обумовленому злоякісним захв.орюванням. Штучні клапани також нерідко викликають тромбоемболію. Внутрішньосерцеві тромби можуть утворюватися в будь-якому місці пошкодженого ендокарду [56, 97, 123].

Фактори ризику при артеріальному тромбогенезі (набуті стани гіперзгортання): спадковість, гомоцистинурия, чоловіча стать, цукровий діабет, гіперліпідемія, паління, подагра, ожиріння, пероральний прийом контрацептивів, злоякісні захв.орювання, хв.ороби серця, підвищений рівень фібриногену, підвищений рівень VII фактору, хірургічна операція, травма, мієлопроліферативні порушення (істинна поліцитемія та есенціальна тромбоцитемія), запальні васкулопатії, запалення кишечника, пароксизмальна нічна гемоглобінурія, гепаринасоційована тромбоцитопенія та тромбоз, антифосфоліпідний синдром/вовчаночний антикоагулянт,



системний червоний вовчак, синдром гіперв'язкості крові, нефротичний синдром, інсульт, вагітність/післяпологовий період [99, 104, 124, 173].

Спадкові причини виникнення тромбофілії (первинні стани підвищеного згортання): звичайні причини – дефіцит АТ III (антитромбін III), дефіцит протеїну С, дефіцит протеїну S, АПС (активований протеїн С) – резистентність (мутація V фактору), гіпергомоцистеїнемія; рідкісні причини: дисфібриногенемія, гіпо- або дисплазміногенемія, дефіцит кофактору гепарину, високий рівень інгібітору активатора плазміногену, збагачений гистидіном глікопротеїн, аномальний тромбомодулін [31, 35, 133, 178].

Венозні тромби звичайно формуються в ділянках повільного або порушеного кровотоку. Тромб виникає у вигляді невеликих відкладень, частіше всього в крупних венозних синусах гомілки, кишенях клапанних просторів глибоких вен гомілки та стегна або інших пошкоджених венах. В місці утворення тромб складається з тромбоцитів і фібрину, однак по мірі збільшення розмірів його склад змінюється на еритроцити та фібрин, і виникає закупорка вени [66, 120, 122, 171].

Венозний тромбогенез відрізняється від артеріального типом порушення рівноваги між тромбогенним і захисним механізмами. При венозному тромбозі основні фактори ризику – підвищена системна гіперкоагуляція (активація згортання крові з порушеним механізмом інгібування) та стаз. Ураження стінки судини необов'язково, однак його наявність є сприяючим фактором. Активація тромбоцитів грає другорядну роль. Деколи основним фактором служить порушений фібриноліз. Зворотний венозний тромбоз спостерігається при ряді спадкових і набутих порушень, для яких характерне підвищене згортання крові. Запальна реакція судинної стінки на тромб різна. У деяких хворих розвивається мінімальна запальна реакція без клінічних симптомів. У інших – виражена та проявляється набряком, лейкоцитарною інфільтрацією, масивною втратою ендотелію. Запальний процес і проксимальна венозна обструкція в поєднанні з підвищенням венозного

тиску являються причиною гіперчутливості, білю, набряку у хворих з гострим тромбозом глибоких вен [99, 135, 147, 163].

Тромб може розповсюджуватися, піддаватися лізису, організовуватися або емболізувати. Розповсюдження тромбу ймовірно в тому випадку, якщо зберігаються тромбогенні стимули. Лізис тромбу залежить від плазматичного фібринолізу та лейкоцитарної еластази, які викликають організацію і/або емболізацію тромбу. Як правило, клінічно значні легеневі емболії виникають, коли тромби утворюються в проксимальних венах ніг (підколінній, стегновій, здухвинній), і тільки деколи при тромбах вен гомілок. Однак летальна легенева емболія розвивається внаслідок як проксимальних, так і дистальних венозних тромбозів [15, 62, 150, 174].

Повний спонтанний лізис тромбу відбувається рідко. Тромб, який не емболізує або не піддається розчиненню, буде повільно організовуватися та реканалізуватися, створюючи аномальну поверхню всередині вени, що призводить до рецидивуванню тромбозу глибоких вен або посттромбофлеботичного синдрому [7, 107, 157, 180].

Таким чином, фактори ризику є актуальними досі та потребують вивчення можливих методів профілактики та лікування ТГУ.

## **1. 2 Ускладнення у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок**

При переломах довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок найчастіше можливе виникнення ускладнень у вигляді кровотечі, шоку, синдрому тривалого стискання, жирової емболії, ТГВ, ТЕЛА. Після операцій з приводу переломів довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок також найчастіше можлива кровотеча, жирова емболія та тромбоемболічні ускладнення. Ризик розвитку післяопераційних ускладнень обумовлений як з факторами ризику,

зв'язаними зі станом хв.орого, так і з факторами ризику, зв'язаними з операцією [16, 44, 46, 109].

Хворі з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок, по даним Українського Національного Консенсусу, відносяться до групи високого ризику виникнення тромбозу глибоких вен гомілки (40-80%), тромбозу глибоких вен клубово-стегнового сегменту (10-30%), фатальної ТЕЛА (1-5%) [3, 52, 162, 204].

Практично в усіх випадках ТЕЛА починається як ТГВ в проксимальній венозній системі нижніх кінцівок. Для травматологічних хворих характерний безсимптомний варіант течії захв.орювання [86, 95, 140].

Жирова емболія морфологічно виявляється у хворих з переломами довгих трубчастих кісток в 90% випадків, але лише в 3-4% випадків розвивається клініка синдрому жирової емболії. В сучасних роботах наводять дані про 3-13% летальних випадків при синдромі жирової емболії. В минулому летальність досягала 47-67% [73, 108, 151, 164]. Початковою ланкою в патогенезі жирової емболії можна вважати порушення мікроциркуляції з змінами реологічних властивостей крові. Уповільнення кровотоку через гіповолемію та гіпоксію – характерні риси будь-якого критичного стану, тому жирова емболія може ускладнювати більшість з них [16, 26].

Основні ліполітичні (збільшуючі рівень вільних жирних кислот) агенти це – катехоламіни, концентрація яких значно підвищується при критичних станах і недостатньому знеболенні при оперативних втручаннях [26, 53, 65].

При надходженні крапель нейтрального жиру діаметром більше 6-8 мкм в кровоток система згортання активізується по екзогенному шляху в результаті міграції тканинного тромбoplastину з кістково-мозкового каналу, після чого відбувається активація X і XII факторів згортання. В результаті розвивається коагулопатія споживання, формуються тромбінові згортки, які активують як фібриноген, так і тромбоцити, наслідком чого мікроемболія прогресує [19, 70, 153].

Таким чином, найбільш розповсюдженими та найнебезпечнішими є такі ускладнення, як ТГВ, синдрому тривалого стискання, жирової емболії та кровотечі, які в подальшому призводять до фатальних ускладнень у вигляді шоку та ТЕЛА.

### **1.3 Лабораторний контроль стану системи гемостазу**

Для абсолютної більшості захворювань альтернативою широкого застосування профілактичних заходів може бути поєднання діагностичного скринінгу та адекватного лікування. Поява нових, більш точних і інформативних методик сприяло суттєвим змінам переліку лабораторних методів дослідження системи гемостазу, для оцінки якої в теперішній час використовують наступні тести:

Плазмова коагуляційна система: скринінгові тести - міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС); протромбіновий час (ПЧ); тромбіновий час (ТЧ); визначення вмісту фібриногену; тести факторів згортання (XII, XI, IX, VIII, X, VII, V) - визначення активності факторів згортання; визначення концентрації факторів згортання; тести виявлення маркерів активації - фрагменти протромбіну; комплекс тромбін-антитромбін III; фібрин-мономери; фібрінопептиди; тести визначення маркерів інгібування - антитромбін III; протеїн C; протеїн S; патологічні інгібітори [77, 88, 102, 144].

Фібринолітична система: скринінгові тести - фібринолітична активність крові (сумарна, ферментативна та неферментативна); еуглобуліновий лізис; тести факторів фібринолізу - плазміноген; тканинний активатор плазміногену; тести визначення маркерів фібринолізу - комплекс плазмін-а2-антиплазмін; продукти деградації фібрину; продукти деградації фібриногену; D-дімер; тести визначення інгібіторів фібринолізу - а2-антиплазмін; інгібітор активатора плазміногену; C1-інгібітор [71, 89, 132, 201].

Тромбоцитарний компонент гемостазу: визначення кількості тромбоцитів; визначення тромбоцитарних факторів - тромбоцитарний фактор 3; тромбоцитарний фактор 4; тромбомодулін [75, 92, 158, 179].

Функціональні тести: час кровотечі; адгезія та агрегація тромбоцитів.

Дослідження коагуляційних властивостей плазми базується на наступних принципах вимірювання: клотінговий (формування згустку) – фотооптичний і механічний; хромогенний; імуноферментний; латексний [39, 74].

Не дивлячись на різноманітність лабораторних досліджень в теперішній час ефективність гемостазіологічного обстеження хворих залишається достатньо низькою. Це обумовлено важкістю інтерпретації результатів багатьох коагулогічних тестів і методик, відносно невисокою їх достовірністю та відтворенням, високою ціною досліджень. З багатьох тестів дослідження тромбоцитарно-судинного, коагуляційного, фібринолітичного компонентів гемостазу небагато методів доступні для звичайних клінічних, лікарняних лабораторій [38, 82, 148]. У зв'язку з цим існує необхідність створення й використання нових, більш досконалих, а також доступних методів ранньої діагностики тромбгеморагічних розладів і надійного контролю за профілактикою та терапією [57, 72, 83].

#### **1. 4 Інструментальні методи дослідження гемостазу**

Існують інструментальні методи оцінки адгезивно-агрегаційної функції тромбоцитів, які дозволяють об'єктивно оцінити дослідний процес – це агрегатографія, турбодиметрія, фільтраційні методи. При дослідженні методом агрегатографії існує ряд суттєвих вад і, насамперед, неможливість дослідити адгезивно-агрегаційну функцію тромбоцитів цільної крові [79, 87, 94].

Турбодиметричний метод також має ряд суттєвих вад, таких як необхідність застосування оптично прозорих середовищ, фракціонування крові, значний об'єм проби, тривалий час дослідження [51, 80, 87, 196].

Фільтраційний метод оцінки агрегації тромбоцитів, заснований на вимірі гідростатичного тиску при проходженні стабілізованої крові через фільтр, не є високоточним внаслідок того, що фільтраційний тиск викликає деформацію та руйнування формених елементів крові, що призводить до активації дослідного процесу [19, 59, 67].

Найбільш розповсюдженим інструментальним методом в клінічній практиці для дослідження системи гемостазу є тромбоеластографія. Метод тромбоеластографії має ряд суттєвих вад, не дивлячись на те, що цей метод має суттєву перевагу перед іншими інструментальними методами [29, 67, 100].

Тромбоеластограф представляє собою модифікований ротаційний віскозиметр, вимірвальна кювета якого складається з двох співвісно розташованих кювет в 1 мм. Зовнішній циліндр, в якому розташовують досліджувану пробу, виконує крутильні коливання з заданою частотою та амплітудою. За рекомендованою методикою кожний цикл коливань складається з рівномірного повороту на малий кут, який дорівнює 1,3 рад. на протязі 3,5 сек, спокою впродовж 1 сек та рівномірного зворотного повороту впродовж 3,5 сек. Внутрішній циліндр поміщений на пружному підвісі, кут закрутки якого реєструється в фазі спокою зовнішнього циліндру. В процесі згортання крові, яка розташована в зазорі між циліндрами, амплітуда коливань внутрішнього циліндру змінюється згідно зі зміною в'язкості в процесі гемокоагуляції. Графічне зображення коливань внутрішнього циліндру називають тромбоеластограмою [5, 22, 69].

Клінічна значимість тромбоеластографії, за думкою різних авторів, не однозначна. Деякі спеціалісти, відмічаючи дуже низький рівень розвитку інструментальних коагулогічних методик, використання яких дозволяє

отримувати об'єктивні комплексні дані про функціональний стан ланок системи гемостазу, визнають ТЕГ найбільш вдалим. Це твердження ґрунтується на можливості використання результатів ТЕГ для отримання більш менш цілісного уявлення про коагуляційний компонент гемостазу та фібринолізу, придатності результатів ТЕГ для автоматизованої обробки та математичного аналізу. Ці важливі якості ТЕГ, разом з відносною простотою цієї методики, забезпечили їй широке розповсюдження в клінічній практиці [47, 55, 106, 154].

Більшість клініцистів відмічають, що методика ТЕГ, маючи ряд беззаперечливих переваг перед традиційними біохімічними методами дослідження системи гемостазу, все таки є недостатньо інформативною з низько відтворюваними результатами, що суттєво знижує її клінічне значення [17, 18, 122].

В різних дослідженнях, присвячених методу ТЕГ, відмічається, що відтворюваність та достовірність отримуваних тромбоеластограм, їх часові та амплітудні параметри переважно залежать від співвідношення розмірів частин вимірювальної кювети, об'єму та способу обробки досліджуваної проби. Великий вплив на результати дослідження має характер поверхні вимірювальної кювети, які в процесі дослідження мають контакт з пробою рідини та чинять інтенсивний механічний вплив. Крім того при вивченні гемокоагуляції на тромбоеластографі відбувається постійний рух досліджуваної проби в вимірювальній кюветі. При цьому виникають сполучені фізико-хімічні процеси, що безпосередньо впливають на процес згортання та спотворюють результати [28, 46, 161].

Проведені дослідження дозволяють стверджувати, що в'язкі напруги, що виникають при русі крові в кюветі тромбоеластографа, активно впливають на формені елементи крові, викликаючи їх деструкцію. Це, в свою чергу, сприяє виходу речовин, що ініціюють процес згортання та безпосередньо

беруть в ньому участь. Крім того, рух крові сповільнює формування фібринової сітки, руйнуючи нитки фібрину, що утворилися [18, 28, 106].

Таким чином, методика тромбоеластографії, маючі явні переваги перед іншими інструментальними методами дослідження гемостазу, має цілий ряд конструктивних недоліків, які суттєво впливають на досліджуваний процес, спотворюючи кінцеві результати. Отже цей метод ТЕГ недостатньо точний, малоінформативний та має прикладне клінічне значення. Перевага метода тромбоеластографії над «клотинговими» тестами полягає в дослідженні не тільки хронометричних величин тромбоутворення (час від початку тесту до утворення згустку), але й амплітудних. Такий підхід дозволяє розглядати це не як явище, а як процес, визначаючи інтенсивність судинно-тромбоцитарної, коагуляційної та фібринолітичної ланок гемостазу. Також на точність отриманих результатів позитивним чином впливає дослідження саме цільної крові, а не бідної тромбоцитами плазми, тому що клітини крові містять багато активних при утворенні згустку сполук, що втрачаються при центрифугуванні проби. Значною перевагою є можливість оцінки характеристик згустку на протязі його еволюції, а не зведення методики до визначення часу його утворення.

### **1. 5 Профілактика «венозного тромбоемболізму»**

Під назвою «венозний тромбоемболізм» в літературі поєднують завжди поняття тромбозу глибоких вен і тромбоемболію легеневої артерії, тому що розвиток їх пов'язаний між собою [37, 103, 126, 188].

Висока частота венозного тромбозу, важка, часто летальна течія легеневих емболій у хворих в посттравматичному та післяопераційному періоді, важкість, а деколи й повна безперспективність лікувальних засобів роблять проблему профілактики тромбоемболічних ускладнень в ортопедії та травматології надзвичайно актуальною [4, 138, 184].



У зв'язку з цим виникає необхідність використання надійних засобів профілактики тромбозів глибоких вен і емболії легеневої артерії та її гілок і розробки нових [82, 83, 170, 198].

З урахуванням вищесказаного профілактика тромбоемболічних ускладнень виходить на перший план. Особливе місце в цій системі займають методи блокування системи згортання крові на період особливо небезпечний у відношенні розвитку вказаних ускладнень у хворих. Засобами вибору при цьому служать антикоагулянти, які запобігають подальшому росту вже виниклих тромбів і утворенню нових. Слід враховувати, що антикоагулянти прямої дії (гепарин) не здатні викликати розсмоктування та реканалізацію тромбу [101, 105, 146].

Особливе значення має початковий стан згортаючої системи крові у зв'язку з її власною патологією або патологією систем, від яких вона залежить – кровообігу, дихання, печінки, селезінки, кісткового мозку. Природно, що на зміну згортаючої системи крові при анестезії впливає антикоагулянтна та фібринолітична терапія, проведена до операції [1, 26, 27, 144].

Згортаюча, антикоагулянтна та фібринолітична системи крові знаходяться у прямому зв'язку з кінінами. Ці системи мають загальні фактори, активатори та інгібітори. Оперативне втручання, анестезія, основна та супутня патологія порушують стан кінінових систем організму, та, як наслідок, мають на згортання крові не тільки пряму, але й посередню дію [30, 128, 196].

Наведені дані служать ілюстрацією тезису про необхідність доопераційного початку проведення протитромбоемболічної профілактики та раціонального скорочення тривалості доопераційного перебування хворих у стаціонарі. В протилежному випадку поєднання різних факторів ризику збільшує ризик операції та анестезії [48, 201].

За даними авторів частота тромбозу глибоких вен при різних методах профілактики в загальній хірургії є наступною: аспірин - 20%; декстран – 18%; переривчастий пневматичний тиск – 10%; варфарин – 10%; еластичні панчохи – 9%; гепарин – 8%; низькомолекулярні гепарини (НМГ) (у цілому) – 7% [32, 141, 176].

Важливою умовою проведення протитромботичного лікування є підбір оптимального препарату, його дози, отримання та підтримання в процесі лікування оптимального терапевтичного ефекту, попередження передозування, своєчасне виявлення та усунення вторинних несприятливих ефектів, а саме: геморагічних ускладнень на тлі антикоагулянтної терапії [102, 197].

При травмі в усіх хворих при відсутності протипоказань рекомендована медикаментозна профілактика тромботичних ускладнень. При відсутності протипоказань рекомендовано починати профілактику НМГ (якомога раніше 36 годин після травми). Якщо профілактика НМГ неможлива в силу явної кровотечі або високого її ризику, рекомендовані механічні методи профілактики [2, 78, 169].

Вищесказане знайшло своє відображення в наказі МОЗ України № 329 від 15. 06. 2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги з профілактики тромботичних ускладнень в хірургії, ортопедії та травматології, акушерстві та гінекології», який регламентує застосування однієї з найбільш діючих фармакологічних груп, які використовуються з цією метою, - НМГ [33, 41, 78].

Обстеження пацієнтів при надходженні, під час операції та в післяопераційному періоді, а також виявлена при цьому тромбонебезпека довели безсумнівну необхідність профілактики тромбоемболічних ускладнень на всіх етапах лікування [3, 54, 61].

Механічні методи включали в себе ранню активізацію хворого по мірі можливостей – дихальна гімнастика та імітація ходіння в межах ліжка

здоровою кінцівкою в повному обсязі рухів (по можливості рухи хв.орою кінцівкою). Знаючи закономірності змін системи згортання крові під впливом оперативного втручання та анестезіологічного забезпечення, ми можемо цілеспрямовано коригувати її ланки та маємо можливість попереджувати тромботичні ускладнення у хворих у післяопераційному періоді [35, 124, 163].

Однією з найбільш відповідальних завдань анестезіолога, особливо при забезпеченні травматичних і тривалих оперативних втручань, є керування гемодинамічними показниками. Порушення гемодинаміки призводить до зниження та перерозподілу об'єму циркулюючої крові, зниженню перфузійного тиску та серцевого викиду, а також збільшенню периферичного опору та опору легеневих судин, як наслідок централізації кровообігу [4, 123, 186].

Розлади мікроциркуляції різних органів характеризуються порушенням гемореології, а саме підвищенням в'язкості крові, агрегації тромбоцитів, підвищенням рівню фібриногену. Також збільшується здатність тромбоцитів до агрегації та активується система згортання крові, підвищується проникаюча здатність судин. Всі ці фактори призводять до зменшення органного кровотоку та доставки кисню та, як наслідок цього, відбувається функціональна органна недостатність [29, 85, 172].

Ключовою ланкою всіх комплексних схем профілактики тромбоемболічних ускладнень є антикоагулянти. Індивідуально для кожного хв.орого важливою умовою проведення протитромботичного лікування є підбір оптимального препарату, його дози, отримання та підтримання в процесі лікування адекватного терапевтичного ефекту, попередження передозування, своєчасне виявлення та усунення вторинних несприятливих ефектів, а саме – геморагічних ускладнень на тлі антикоагулянтної терапії [5, 69, 195].

В 1985 році V. V. Kakkar запропонував для профілактики флеботромбозу низькомолекулярний гепарин, який довів свою ефективність і знайшов широке застосування в клінічній практиці, витісняючи звичайний гепарин. Цим низькомолекулярним гепарином був надропарін кальцію, який являється сьогодні препаратом вибору серед антикоагулянтів [76, 129, 161].

Американська колегія лікарів по захв.орюванням грудної клітини рекомендує попереджувати венозні тромбози і тромбоемболії, враховуючи наступні фактори ризику: похилий вік, довгий постільний режим, інсульт, епізоди венозних тромбоемболій в анамнезі, рак і його лікування, великі операції (особливо абдомінальні та ортопедичні), травма (особливо перелом кісток тазу, стегна або гомілки), ожиріння, варикозне розширення вен нижніх кінцівок, застійна серцева недостатність, важке захв.орювання легень (гостра або хронічна легенева недостатність), постійний катетер в центральній вені, запальне захв.орювання товстої кишки, нефротичний синдром, вагітність або застосування естрогенів, гостре інфекційне захв.орювання [121, 143, 155, 160, 205]. Природні та набуті порушення в системі згортання крові, які потенціюють вплив клінічних факторів ризику: резистентність до активованого протеїну С (Лейденська мутація); наявність різновиду протромбіну 20210А; антифосфоліпідні антитіла; дефіцит або дисфункція АТІІІ; протеїна С та S або кофактора гепарину ІІ; дисфібриногенемія; знижений рівень плазміногену або активаторів плазміногену; тромбоцитопенія, викликана гепарином; гіпергомоцистеїнемія; мієлопроліферативні захв.орювання (поліцитемія, первічний тромбоцитоз) [115, 185, 186, 203]. Загальні рекомендації по тромбoproфілактиці: 1) кожний лікувальний заклад повинен відпрацювати свою стратегію профілактики тромбоемболічних ускладнень; 2) для всіх груп хворих використовувати з профілактичною метою аспірин не рекомендується, оскільки існують більш ефективні методи; 3) у всіх хворих, у яких була проведена спинномозкова пункція або маючих епідуральний

катетер, встановлений для проведення регіональної анестезії або аналгезії, при антитромботичному лікуванні або профілактиці рекомендується особлива обережність [128, 194]. Рекомендації по тромбопрофілактиці в травматології: 1) травматологічні хворі, у яких виявляються фактори ризику тромбоемболічних ускладнень, повинні отримувати профілактичне лікування; при відсутності протипоказань рекомендується використовувати НМГ, починаючи з того часу, як тільки воно стане безпечним; 2) якщо профілактика НМГ відкладається або протипоказана через загрозу збільшити ризик кровотечі, рекомендується первинна профілактика з використанням механічних засобів (еластична компресія та/або пневматична перемежаюча компресія); 3) якщо був виявлений проксимальний ТГВ і антикоагулянти протипоказані, рекомендується установка фільтра в нижню полу вену (не показана в якості первинної профілактики) [182, 193].

Французький протокол профілактики венозних тромбоемболій в хірургії та акушерстві включає в себе такі критерії оцінки, як клінічні критерії ефективності (відсутність ТЕЛА і ТГВ проксимального або дистального відділів нижніх кінцівок); параклінічні критерії неефективності (наявність тромбу, підтверджена венографією, ультразвуковим дослідженням і поглинанням маркірованого фібриногену; клінічні критерії безпеки (відсутність кровотрати, гематоми та потреби в гемотрансфузії); біологічно безпечний критерій (відсутність тромбоцитопенії) [168, 172, 199]. Фактори ризику венозних тромбоемболій: іммобілізація, постільний режим, параліч кінцівок; онкозахв.орювання; венозна тромбоемболія в анамнезі; вік більше 40 років; контрацепція естрогенами або гормонзамісна терапія; серцева, легенева недостатність; запальні захв.орювання кишечника; нефротичний синдром; мієлопроліферативний синдром; пароксизмальна нічна гемоглобінурія; ожиріння (індекс маси тіла  $> 30$ ); паління; варикозне розширення вен нижніх кінцівок; центральний венозний катетер; ідіопатична або набута тромбофілія [131, 187, 192]. Фізичні та механічні методи

тромбопрофілактики повинні поєднуватись з антитромботичними препаратами, оскільки їх ефекти відрізняються, тому їх поєднання вигідно [111, 125, 167]. Фізичні та механічні методи особливо корисні, коли для антикоагулянтів є протипоказання або коли співвідношення користь/ризик не дозволяє використовувати антитромботичні препарати (наприклад, через ризик кровотечі) [114, 137, 192]. Ключові моменти керуючих принципів: підкреслена цінність механічної профілактики (еластично-компресійні панчохи), перемежаюча пневматична компресія (в поєднанні з фармакологічною профілактикою; догма доопераційного введення низькомолекулярних гепаринів була поставлена під сумнів, особливо ортопедичною робочою групою (профілактика може бути почата як до, так і після операції); тривала профілактика (4-6 тижнів) рекомендується при ендопротезуванні стегна; профілактика не повинна рутинно продовжуватися через 14 діб після ендопротезування коліна; тривала профілактика рекомендується пацієнтам, які перенесли абдомінальні операції з приводу раку. Початок і тривалість тромбопрофілактики при травмі рекомендується за 12 годин до операції або через 2 години після операції, при необхідності продовжують до 42 діб. При переломах стегна або гомілки застосовуються високі дози низькомолекулярних гепаринів або еластична компресія [117, 142, 176, 189].

В стандарти Британського комітету в гематології включені рекомендації Американської колегії торакальних лікарів по антитромботичній терапії та Шотландських міжуніверситетських стандартів, які рекомендуються для всіх лікарів, які використовують для лікування своїх пацієнтів гепарини [127, 134, 183]. Загальні положення профілактики венозних тромбоемболій:

- в Великобританії НМГ замінили нефракціонований гепарин (НФГ) як препарати першого вибору в багатьох клінічних ситуаціях;

- в деяких випадках антитромботична перевага НМГ (низькомолекулярні гепарини) над НФГ не була доведена, але більш низький ризик гепарин індукованої тромбоцитопенії виявляє їх перевагу в порівнянні з НФГ;

- подальшим розвитком застосування гепаринів стало вторгнення фондапарина в профілактику венозної тромбоемболії у ортопедичних хворих (Британська спілка по стандартам в гематології вважає, що фондапарин має велике майбутнє);

- всі пацієнти перед початком тромбопрофілактики повинні оцінюватись по ризику розвитку венозної тромбоемболії згідно ступіню ризику;

- тільки поєднання гепаринотерапії з нефармакологічними методами є найбільш ефективним засобом тромбопрофілактики [119, 153, 200].

Вважається, що НМГ мають відмінності між препаратами *in vitro* (по молекулярній масі, по антикоагулянтній активності) [8, 40, 68]. Однак вони мають однаковий механізм дії, і, хоча створені різними хімічними методами, мають подібні фізико-хімічні властивості [9, 21, 45, 98]. Відмінності в молекулярній масі й антикоагулянтній активності, які виявляються *in vitro*, не грають клінічного значення *in vivo* [64, 68]. З клінічної точки зору різниця в ефективності та безпеці препаратів, якщо вона існує, є незначною [10, 34]. Однак проведено недостатньо прямих порівнянь НМГ і необхідні подальші дослідження [6, 27]. Тромбопрофілактика при переломі стегна включає в себе: гепарини (НФГ і НМГ), які зменшують ризик безсимптомних ВТЕ, але в співвідношенні впливу на розвиток їх клінічних форм ВТЕ і на летальність даних недостатньо; аспірин зменшує ризик ВТЕ, але не впливає на летальність; фондапарин довів свою перевагу перед НМГ в єдиному рандомізованому дослідженні (значно скоротив частоту ВТЕ та покращив клінічні результати) [136, 153, 197, 202].

Шотландські стандарти рекомендували всім пацієнтам з переломом стегна призначення аспірину [11, 36]. При тромбопрофілактиці при імобілізації нижніх кінцівок НМГ доказали свою ефективність у

запобіганні безсимптомних тромбозів глибоких вен у хворих з іммобілізованими нижніми кінцівками, але вплив на частоту фатальної ТЕЛА не встановлено [14, 25]. Відносні протипоказання до призначення гепарину: гемофілія та інші геморагічні порушення; тромбоцитопенія  $< 80 \times 10^9/\text{л}$ ; гепариніндукована тромбоцитопенія в анамнезі; виразкова хв.ороба; недавній крововилив у мозок; важка артеріальна гіпертензія; важке захв.орювання печінки; варикозне розширення вен стравоходу; велика травма; недавня нейрохірургічна або офтальмологічна операція в анамнезі [12, 30]. Обмежують застосування гепарину у випадках, коли: існують визначені умови проведення гепаринотерапії на тлі регіонарної анестезії; через переважно нирковий механізм кліренсу НМГ необхідно обережно використовувати у хворих з нирковою недостатністю (при кліренсі креатиніну  $< 30$  мл/хв. препаратом вибору повинен бути НФГ); у випадку потреби антикоагулянтної терапії в терапевтичних дозах, препаратом вибору є НФГ з контролем адекватності дози по рівню АЧТЧ (активованій частково тромбопластиновий час), при використанні НМГ необхідно ретельно добирати дозу та проводити ретельний контроль для запобігання геморагічних ускладнень; при проведенні гепаринотерапії необхідний періодичний контроль рівню тромбоцитів, оскільки гепариніндукована тромбоцитопенія рідке, але загрозливе для життя ускладнення [13, 23]. НФГ має короткий період напіввиведення після внутрішньовенної ін'єкції, його антикоагулянтний ефект надійно й повністю блокується протаміном (доза визначається дозою введеного гепарину - 1 мг протаміну нейтралізує 80-100 од НФГ) [81, 84]. Ефект НМГ протамін нейтралізує не повністю [85]. Виходячи з механізму дії гепарину, трансфузія свіжозамороженої плазми неефективна для його нейтралізації та не повинна для цього використовуватись. Рекombінантний фактор VIIa може використовуватися для терапії НМГ- асоційованих кровотеч. Для контролю гепаринотерапії: застосування профілактичних доз гепарину контролю не потребує; контроль



при застосуванні профілактичних доз НМГ проводиться при підозрі накопичення препарату або його передозуванні; застосування терапевтичних доз НМГ контролю не потребує ; при застосуванні терапевтичних доз НФГ здійснюється контроль. Кожна лікарня повинна розробити інструкції та стандарти терапії та профілактики тромбозів, основані на національних рекомендаціях, які повинні виконуватись ретельно [14, 152, 166, 201].

Керівництво Британського комітету по стандартам в гематології при протипоказаннях до проведення антикоагулянтної терапії рекомендує встановлення кава-фільтрів з метою попередження ТЕЛА у хворих з венозними тромбозами. Існує недостатньо даних для рекомендації антикоагулянтів при застосуванні кава-фільтрів, незалежно від ступеню ризику повторного тромбозу. Рішення про проведення антикоагулянтної терапії повинно прийматись виходячи з ризику тромбозу та вірогідності кровотечі при застосуванні антикоагулянтів. Кава-фільтри не показані хворим з венозними тромбозами, які отримують звичайну антикоагулянтну терапію. Рекомендується встановлення кава-фільтра у вибіркового порядку в хворих з легеневою емболією, не дивлячись на адекватну антикоагулянтну терапію. Наявність вільно флотуючого тромбу не є показанням до постановки кава-фільтра. Тромболітична терапія не є показанням до установки кава-фільтра (не знижує частоту фатальної ТЕЛА) [123, 147, 203]. Рекомендовано використання кава-фільтрів у хворих з гострими венозними тромбозами при неможливості антикоагулянтної терапії [154,182]. Кава-фільтри можуть використовуватись у пацієнтів з хронічною постемболічною легеневою гіпертензією (особливо, після легеневої ендартеріотомії). Типове розміщення кава-фільтра – нижче ниркових вен (нижній кава-фільтр) [176, 198]. Наднирковий рівень установки необхідний при локалізації тромбу вище ниркових вен (верхній фільтр). В другому випадку є ризик оклюзії ниркової вени та погіршення функції нирок. Фільтр може розміщуватись у верхню полу вену, але клінічних даних відносно даної методики

недостатньо. Ускладнення при установці кава-фільтра: порушення розташування (1-3%), пневмоторакс (0,02%), гематома (0,6%), повітряна емболія (0,2%), артеріо-венозний свищ (0,02%), тромбоз в місці установки кава-фільтра (8,5%), інфекція, повторний ТГВ (21%), тромбоз нижнього кава-фільтра (2-10%), посттромботичний синдром (15-40%), penetрація нижнього кава-фільтра (0,3%), міграція фільтра (0,3%), зміщення та перелом фільтра [152, 175, 191].

Російський галузевий стандарт «Профілактика тромбоемболії легеневої артерії при хірургічних й інвазивних втручаннях» запропонувала шкалу переконливості доказів даних досліджень: а) докази переконливі, якщо є докази запропонованому затвердженню; в) відносна переконливість доказів при достатніх доказах на користь того, щоб рекомендувати дану пропозицію [2, 78, 95]. Область розповсюдження стандарту – лікувально-профілактичні заклади всіх рівнів. Вважається, що за допомогою адекватних профілактичних засобів можна досягти зниження частоти післяопераційних тромботичних ускладнень в 3-4 рази, внаслідок чого в 8 разів зменшується післяопераційна летальність, зв'язана з ТЕЛА [56, 77]. Виділяють гемостазіологічні дефекти, що обумовлюють розвиток тромбоемболій: мутація фактору V Лейдена, мутація фактору V Кембриджа, вторинні форми резистентності фактора Va до протеїну С, мутація гену протромбіну, дисфібриногенемія, гіпергомоцистинурія, дефіцит АТ III, дефіцит протеїну С, дефіцит протеїну S, дефіцит кофактора II гепарину, дефіцит і аномалії плазміногену, антифосфоліпідний синдром та ін. [25, 46, 72]. Клінічні фактори ризику тромбоутворення: травма (в тому числі й операційна, вісцеральні форми злоякісних новоутворень і проведена хіміотерапія, серцева недостатність, вагітність та її ускладнення (гестози, а також пологи й післяпологовий період), запальні захв.орювання кишечника (неспецифічний виразковий коліт, хв.ороба Крона), нефротичний синдром, ожиріння, цукровий діабет, вік більше 45 років, іммобілізація, локальне

стискання судин, виражена дихальна недостатність, інфаркт міокарда, інсульт, променева хв.ороба, хв.ороба Бехчета, гнійні інфекції та сепсис, прийом естрогенів. Фактори високого ризику у стаціонарних хворих, обумовлені операцією і станом хв.орого: розширенні операції на органах грудної клітини, черевної порожнини та очеревинного простору (екстирпація стравоходу, гастректомія, панкреатотомія, колектомія та ін.), ортопедичні та травматологічні операції на великих кістках і суглобах, ампутація стегна, ендovasкулярні втручання; заплановане оперативне втручання тривалістю більше 2 годин [34, 87, 92]. Рекомендовані засоби по профілактиці тромбоемболії: максимальна та якомога рання активізація хворих, які перенесли оперативні втручання; забезпечення максимально можливою активністю м'язів нижніх кінцівок пацієнтів, які знаходяться на тривалому постільному режимі; місцеві процедури, які забезпечують об'ємний потік крові через глибокі вени нижніх кінцівок (еластична компресія нижніх кінцівок і перемежаюча пневмокомпресія); введення препаратів, які знижують ризик тромботичних ускладнень [12, 34, 92]. Рівень тромбоцитів рекомендують досліджувати до початку гепаринопрофілактики, до кінця 1-го тижня, через 10 діб після її початку, при вихідній тромбоцитопенії нижче  $50 \times 10^9/\text{л}$  препарати гепарину не призначають, при зниженні вихідного нормального рівню тромбоцитів менше  $100 \times 10^9/\text{л}$  – препарати гепарину негайно відміняють [22, 57]. Рекомендовані інструментальні методи контролю тромбопрофілактики: доплерографія, дуплексне сканування вен (пацієнтам, які в анамнезі перенесли епізод гострого венозного тромбозу або ТЕЛА з метою виявлення стану венозної системи нижніх кінцівок на момент операції, що дозволяє оцінити динаміку процесу), установка венозного фільтру (у пацієнтів з рецидивуючою легеневою емболією, хронічною постемболічною легеневою гіпертензією, двостороннім посттромботичним ураженням магістральних вен, при високому ризику виникнення тромбоемболічних ускладнень рекомендується чрезшкірна імплантація

кавафільтра до хірургічного втручання з подальшою антикоагулянтною профілактикою [5, 32, 66]. Рекомендований алгоритм й особливості медикаментозної тромбопрофілактики: гепарин натрію призначають в добовій дозі 15000 ОД (якщо маса тіла нижче 50 кг добову дозу гепарину знижують до 10000 ОД), інтервал між ін'єкціями 8 годин (в плановій хірургії починають за 2 години до операції); НМГ призначають від 4000 до 6000 ОД анти-Ха за добу, першу ін'єкцію виконують за 2 або за 12 годин до операції (ін'єкції роблять під шкіру животу 1-2 рази на добу), при екстреній хірургії можливий початок гепаринопрофілактики після хірургічної профілактики, але не пізніше 12 годин після закінчення [11, 27, 91]. Дальтепарин – добова доза 5000 ОД, при масі тіла вище 120 кг добова доза 7500 ОД; в клінічних дослідженнях вивчена добова доза 5000 ОД. Надропарин кальцію – добова доза 5750 ОД (0,6 мл), при масі тіла вище 120 кг добова доза 7550 ОД (0,8 мл); в клінічних дослідженнях показана більш висока ефективність дози 0,3 (2875 ОД), ніж НФГ в дозі 15000 ОД/добу. Еноксапарин – добова доза 4000 ОД (40 мг), при масі тіла вище 120 кг добова доза 6000 ОД (60 мг); в дослідженнях показана ефективність 30-40 мг еноксапарина; є повідомлення про те, що доза 20 мг статистично не відрізняється по ефективності від 15000 ОД/добу НФГ [1, 14, 44]. Тривалість профілактичної гепаринізації не менше 10 діб, при збереженні факторів ризику, іммобілізації, гнійної інфекції, подовженої катетеризації центральних судин, хіміотерапії, цукровому діабеті, невидаленій злоякісній пухлині, тромбофілії (виключаючи АТ III), ортопедичних втручаннях доцільно продовжити антикоагулянтну профілактику [25, 67, 81]. Пролонгацію проводять НМГ в указаних вище дозах або іншими антикоагулянтами (непрямими, краще варфарин, під контролем міжнародного нормалізованого співвідношення). Рекомендовані фізичні методи тромбопрофілактики включають в себе: еластичну компресію нижніх кінцівок (еластичні бинти, панчохи 1-го або 2-го компресійних класів), компресію проводять від підошви до верхньої третини

стегна, еластичними бинтами та панчохами користуються перед-, під час, а також після операції до виписки з стаціонару. Перемежаюча пневмокомпресія рекомендується при наявності протипоказань до гепаринопрофілактики [18, 20, 24, 48, 63].

"Ідеальний" антикоагулянт повинен бути настільки ж ефективним і безпечним як гепарин і антагоністи вітаміну К, але також повинен бути доступний як для парентерального, так і перорального введення, мати передбачувану фармакокінетику, відсутність значної токсичності, не пов'язаних з антикоагулянтної активністю. Крім того антикоагулянт повинен призначатися для певного фактора згортання крові та мати антидот. Зараз існують препарати, які відповідають деяким з цих критеріїв. Пероральні інгібітори активованого фактора Х: ривароксабан, апиксабан і перорального прямого інгібітора тромбіну дабігатран. Вищезазначені препарати пройшли ретельні 3 фази випробування і в даний час схв.алені для різних показань у Сполучених Штатах, Канаді та Європі [114, 167, 200]. Ривароксабан схв.алений до застосування в США для профілактики ВТЕ після великих ортопедичних операцій та для профілактики інсульту при фібриляції передсердь, і схв.алений у Європі та Канаді для вторинної профілактики ВТЕ [104, 132, 175]. Апиксабан в даний час знаходиться на розгляді в США для профілактики інсульту та схв.алений у Європі для профілактики ВТЕ після великих ортопедичних операцій. Дабігатран схв.алений у Сполучених Штатах для профілактики інсульту при фібриляції передсердь і розглядається для вторинної профілактики ВТЕ [42, 50, 126, 139, 195].

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Матеріал дослідження

До дослідження були залучені хворі з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок (стегно, гомілка), які знаходилися на лікуванні в клінічному госпіталі Державної прикордонної служби України в м. Одеса.

Серед причин хірургічного лікування основними були: закритий перелом стегнової кістки верхньої третини, обох кісток гомілки в нижній третині, обох кісток гомілки в середній третині (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Розподіл хворих за видом перелому

Вид перелому	1 Група (n=30)	2 Група (n=30)	3 Група (n=30)
Закритий перелом стегнової кістки у верхній третині	7	8	9
Закритий перелом стегнової кістків середній третині	4	3	2
Закритий перелом стегнової кістків нижній третині	3	2	5
Закритий перелом верхньої третини великогомілкової кістки	2	3	2
Закритий перелом обох кісток лівої гомілки в середній третині	4	4	3
Закритий перелом обох кісток правої гомілки нижньої третини	6	7	6
Відкритий перелом обох кісток гомілки в середній третині	2	1	2
Відкритий перелом обох кісток гомілки в нижній третині	2	2	1

Загальна кількість склала всього 90 хворих, з них: чоловіків - 51,1%, жінок - 48,9%. Усі хворі були розподілені на три групи: в першій групі хворих тромбопрофілактика проводилася за допомогою еноксапарину в дозі

0,5 мг/кг на добу, в другій групі застосовувався ривароксабан – 10 мг на добу, в третій групі – ривароксабан по 15 мг на добу, додатково хворі отримували ідентичні механічні методи профілактики. До операції тромбoproфілактика здійснювалась за допомогою дихальної гімнастики та еластичного бинтування здорової кінцівки. Після операції профілактика тромбоемболічних укладень починалась через 12 годин за допомогою механічних методів, а саме: ранньої активізації, лікувальної гімнастики, еластичного бинтування здорової кінцівки. Введення антикоагулянтів починалось через 12 годин після закінчення операції. Досліджувані були рандомізовані за віком, основним захв.орюванням, супутньою патологією та тяжкістю стану. Середній вік хворих склав  $42,9 \pm 12,58$  років (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

## Розподіл хворих за нозологією, статтю та віком

Вік (років)	Патологія						Всього:
	1 Група (n=30)		2 Група (n=30)		3 Група (n=30)		
	чоловіки	жінки	чоловіки	жінки	чоловіки	жінки	
18 – 44	9	6	5	9	7	8	44
45 – 60	8	7	9	7	5	10	46
Всього:	17	13	14	16	12	18	90

Критерії включення хворих у дослідження: хворі з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок; вік хворих – від 18 до 60 років; письмова згода хв.орого на участь у дослідженні.

Критеріями виключення хворих із дослідження були: відмова від участі в дослідженні; вік хворих понад 60 років; неможливість адекватного контакту з хв.орим (наприклад, деменція, діабетична енцефалопатія, неврологічний дефіцит); індивідуальна непереносимість препаратів, які застосовувалися протягом дослідження; ознаки травматичного шоку; наявність патології в анамнезі або на час дослідження, яка впливає на систему гемостазу (варикозне розширення вен, ожиріння, сахарний діабет тощо); прийом

препаратів, які впливають на згортання крові (антикоагулянти, антиагреганти та ін.).

Анестезіологічне забезпечення всіх хворих здійснювалося за допомогою спінальної анестезії з внутрішньовенною седацією.

Групи хворих були співставні за супутньою патологією а саме: гіпертонічна хв.ороба, ішемічна хв.ороба серця, хронічний бронхіт, закрита черепно-мозкова травма легкого ступеня, анемія, хронічний гастрит (рис. 2.1, табл. 2. 3).

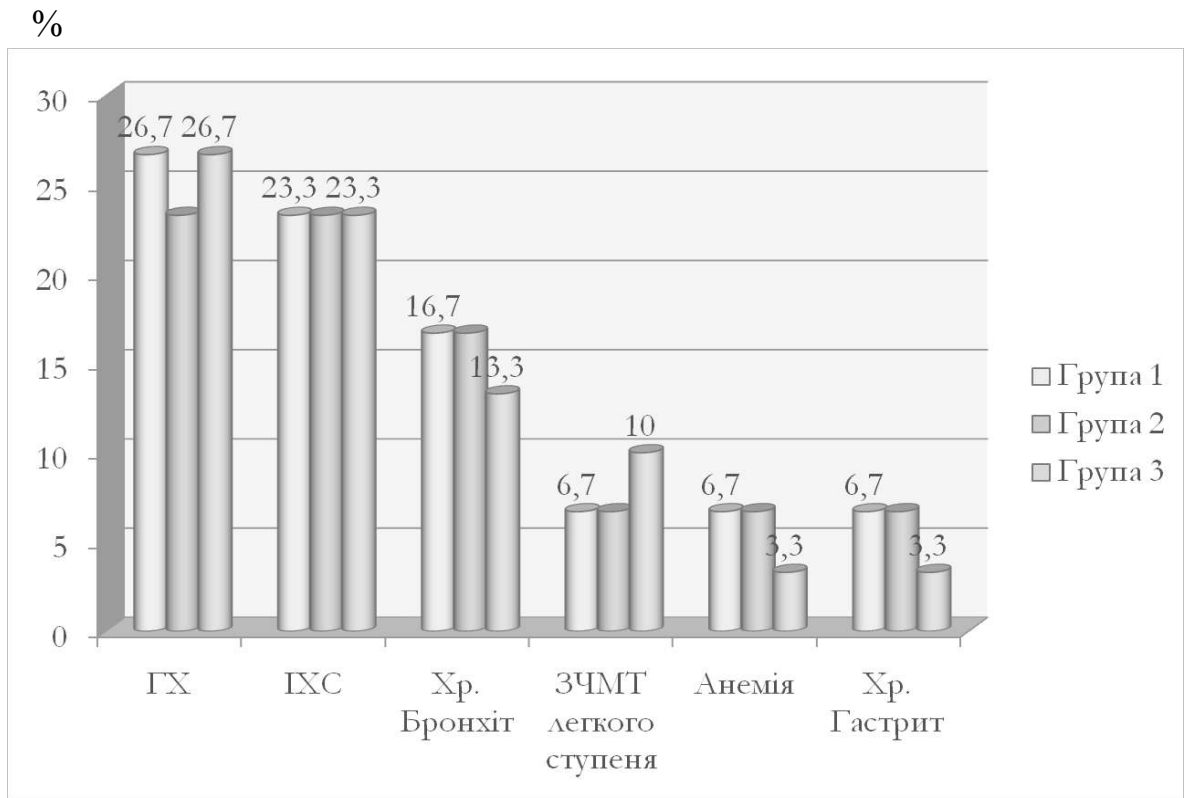


Рисунок 2. 1. Розподіл хворих у відповідності до супутньої патології.



Таблиця 2.3

Розподіл хворих у відповідності до супутньої патології

Супутня патологія	1 Група	2 Група	3 Група	Всього
Анемія	2	2	1	5
Гіпертонічна хв.ороба: I - II стадія	5	3	5	13
ЗЧМТ: ШКГ не менше 11 балів	3	4	3	10
ЗЧМТ: ШКГ не менше 11 балів	2	2	3	7
Стенокардія напруги: I – II функц. клас	6	5	5	16
Хронічний бронхіт	1	2	2	5
Хронічний гастрит	5	5	4	14
Хронічний гастрит	2	2	1	5
Хронічний пієлонефрит	1	-	-	1
Хронічний холецистит	-	1	1	2
Хронічний панкреатит	1	1	1	3

Етапи дослідження: 1 – Доопераційний (первинне обстеження в день надходження до госпіталю та після проведення функціональної проби з двократною локальною гіпоксією верхньої кінцівки, перед оперативним втручанням у день операції); 2 – Післяопераційний (одразу після операції, 1; 3; 5 доба після операції, на 5 добу після функціональної проби).

При проведенні ультрасонографії при відсутності наявних клінічних проявів був виявлений тромбоз глибоких вен: в першій групі виявлено 11 хворих, в другій групі – 9 хворих, в третій групі – 3 хворих (рис. 2.2).

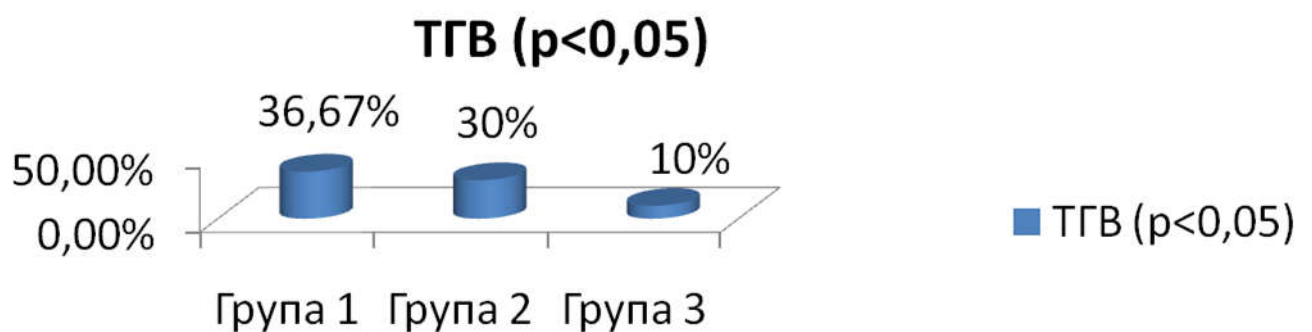


Рисунок 2.2 Кількість тромбозів глибоких вен гомілки.

## 2.2. Методи дослідження

Дослідження хворих починалися до операції та включали збір скарг, анамнезу хв.ороби, анамнезу життя, алергологічного анамнезу, системне клінічне дослідження.

Всім хв.орим при надходженні до стаціонару проводили загальний аналіз крові (автоматичний гематологічний аналізатор Heaco BC-2800), загальний аналіз сечі, визначали рівень глюкози крові, біохімічні дослідження крові (загальний білок, загальний білірубін, прямий та непрямий білірубін, сечовина, креатинін, АСТ, АЛТ, тимолова проба) (аналізатор біохімічний BS3000P); коагулограму (міжнародне нормалізоване співвідношення, протромбіновий час, протромбіновий індекс, рівень фібриногену) (двохканальний аналізатор для дослідження стану системи згортання RT-2202C), час згортання крові, тривалість кровотечі, кількість тромбоцитів.

Із інструментальних методів обстеження хв.орим проводилися: електрокардіографія (портативний кардіограф 3/12 канальний Heaco 100G), флюорографія або рентгенографія органів грудної клітини, доплерівське дуплексне ультразвукове сканування вен нижніх кінцівок (ультразвукова кольорова стаціонарна діагностична система Mindray DC-N3). Із інструментальних методів обстеження системи гемостазу використовувалася НПТЕГ (аналізатор реологічних властивостей крові портативний АРП – 01 «Меднорд»).

На інтраопераційному етапі проводилося дослідження периферичної гемодинаміки. Проводився аналіз систолічного (АТсiст), діастолічного (АТдіаст), середнього тиску (АТср). Контроль частоти серцевих скорочень (ЧСС) та оксигенації проводився методом пульсоксиметрії (портативний монітор пацієнта Heaco G3H).

---

Для аналізу змін периферичної гемодинаміки оперативне втручання було розподілено на декілька етапів: 1-й етап – ввідний, 2-й етап – хірургічний доступ, 3-й етап – остеосинтез за допомогою обраної металоконструкції, 4-й етап – ушивання рани. Аналіз периферичної гемодинаміки при операціях металоостеосинтезу при переломах довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок показав, що в усіх групах спостерігалось зниження рівню АТ і збільшення ЧСС в порівнянні з вихідними показниками, зі зростаючою величиною в залежності від етапу операції.

В усіх хворих спостерігалось зниження середнього АТ в залежності від етапу операції: на 10,9% - на I етапі операції, на 12,3% - на II етапі операції, на III етапі – на 17,3%, на IV етапі – на 18,8% в порівнянні з вихідними показниками ( $p < 0,05$ ). Вищеописані зміни можна побачити в таблиці 2.2.1.

Таблиця 2.2.1

## Показники периферичної гемодинаміки на різних етапах операції

Показники Етапи операції	АТсист мм. рт. ст.	АТдіаст мм. рт. ст.	АТсер мм. рт. ст.	% зниження АТсер	ПТ мм. рт. ст.	ЧСС за хв.
Вихідна величина (n=90)	147,7 $\pm$ 5,2	92,2 $\pm$ 4,7	110,7 $\pm$ 4,9	-	55,5 $\pm$ 4,9	84,6 $\pm$ 2,5
1-й етап (n=90)	124,2 $\pm$ 4,9*	85,8 $\pm$ 3,1	98,6 $\pm$ 3,7*	10,9%	38,4 $\pm$ 4,0	86,1 $\pm$ 3,4*
2-й етап (n=90)	120,8 $\pm$ 3,7*	85,2 $\pm$ 5,2*	97,1 $\pm$ 4,7*	12,3%	35,6 $\pm$ 4,5*	85,3 $\pm$ 2,9*
3-й етап (n=90)	112,5 $\pm$ 4,3*	81,1 $\pm$ 6,5*	91,6 $\pm$ 5,8*	17,3%	31,4 $\pm$ 5,4*	87,2 $\pm$ 2,7*
4-й етап (n=90)	118,4 $\pm$ 7,1*	75,6 $\pm$ 4,9*	89,9 $\pm$ 5,6*	18,8%	42,8 $\pm$ 6,0*	84,9 $\pm$ 3,1*

Примітка. \* - відмінності є достовірними в порівнянні з вихідними величинами ( $p < 0,05$ )

Наведені дані свідчать, що найбільші гемодинамічні зміни були на III (остеосинтез кістки) та IV етапах (ушивання рани). Так, спостерігалось максимальне збільшення ЧСС на III етапі та в середньому складало до 87,2 $\pm$ 2,7, а максимальне зниження середнього АТ складало на IV етапі до

18,8% від вихідних показників. Ці явища можна пов'язати з поступовим розвитком стрес-реакції у відповідь на оперативне втручання, а саме – металоостеосинтез кісток.

Дані, наведені в таблиці 2.2.1 показували ефективність інфузійної терапії в усіх групах. Показники гемодинаміки хворих під час операції, а також в першу добу післяопераційного періоду були стабільними – АТсист=(125,8±17,4) мм. рт. ст., АТдіаст = 68,7±15,5, ЧСС = 82,4±16,8, SpO<sub>2</sub>= (95,6±0,7)%.

Дані сатурації крові хворих під час операції наведені в таблиці 2.2.2

Таблиця 2.2.2

Дослідження показників пульсоксиметрії в групах хворих  
на різних етапах операції

Показники Етапи операції	1 група (n=30)	2 група (n=30)	3 група (n=30)
Вихідна величина SpO <sub>2</sub> , %	95,6±2,8	94,5±3,1	96,8±2,5
SpO <sub>2</sub> на 1 етапі операції, %	95,8±1,5	95,4±1,8	95,1±2,1
SpO <sub>2</sub> на 2 етапі операції, %	94,7±1,7	95,4±2,3	94,8±2,9
SpO <sub>2</sub> на 3 етапі операції, %	93,6±0,8*	93,5±1,1*	95,2±1,6*
SpO <sub>2</sub> на 4 етапі операції, %	93,1±2,2*	92,6±3,4*	93,7±4,2*

Примітка. \*- відмінності є достовірними в порівнянні з вихідними величинами (p<0,05)

Показники пульсоксиметрії перебували в межах норми. На четвертому етапі операції проявлялися максимальні зміни показника пульсоксиметрії, а саме: у першій групі достовірно знижувався показник пульсоксиметрії на 2,5% в порівнянні з вихідним показником, у другій групі зниження було рівним 1,9%, у третій групі відмічалось зменшення на 3,1% в порівнянні з початковим показником.

Підсумовуючи кількість крові в електроаспіраторі (за винятком рідини, яка була використана для промивання рани) і крововтрату в серветках, отримували операційну крововтрату.

Проводилося дослідження об'єму інтраопераційної крововтрати гравіметричним методом (табл. 2.2.3).

Таблиця 2.2.3

## Визначення крововтрати методом гравіметрії

Вага серветок у грамах	Крововтрата у грамах	Вага серветок у грамах	Крововтрата у грамах
100	57,5	1400	1085
200	115	1500	1135
300	172	1600	1240
400	230	1700	1317
500	267,5	1800	1395
600	345	1900	1472
700	402,2	2000	1550
800	620	2100	1627
900	697,5	2200	1705
1000	775	2300	1782
1100	852	2400	1860
1200	980	2500	1940
1300	1007		

**Методи дослідження системи гемостазу.** Комплекс методик для обстеження хворих визначався за показником інформативності та простоти виконання методів, можливості їх застосування в умовах закладів 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; 5 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 із суворим 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 коагуляційного гемостазу:*

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

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

3. Активованій частковий тромбoplastиновий час (АЧТП) по J.Сaen у співавт. (1968). АЧТП – високостандартизована коагуляційна проба, чуттєва лише до плазмених дефектів згортання, особливо до дефіциту XII, XI, IX і VIII факторів, а також до надлишку в плазмі антикоагулянтів. У контрольній групі норма –  $(42,55 \pm 1,2)$  с ( $M \pm m$ ).

4. Визначали активність антитромбіну III по U. Abildgaard у 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 її визначення має винятково важливе клінічне значення. Показник у нормі дорівнює  $(103,6 \pm 4,2)$  ( $M \pm m$ ).

5. Кінцевий етап згортання крові 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. Тромбіновий час у нормі дорівнює  $(27,6 \pm 0,87)$  с ( $M \pm m$ ).

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

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

8. 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 – плазіноген). Отриманий еуглобінований осад розчиняється, фібриноген перетворюється у фібрин. Час від моменту утворення згустку фібрину до його розчинення свідчить про фібринолітичну активність досліджуваної крові. Норма в контрольній групі –  $(245,0 \pm 11,7)$  хі. ( $M \pm m$ ).

**Застосування методу низькочастотної п’єзоелектричної тромбоеластографії для дослідження системи гемостазу.** Для визначення хронометричних і амплітудних констант гемокоагуляції ми паралельно застосували метод 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 віддзеркалюють внутрішні процеси, які відбуваються в крові при її згортанні і лізису згустку. Протягом усього дослідження будується крива, що відображає процес, розраховуються амплітудні та хронометричні константи, які характеризують основні етапи гемокоагуляції та фібринолізу.

Принцип методу.

Апарат забезпечує реєстрацію зміни опору досліджуваного середовища коливанням голки, закріпленої на п'єзоелектричному датчику (датчики ПЕД), у діапазоні від 0 до  $(950 \pm 50)$  відносних одиниць протягом встановленого часу дослідження (хв.). Відносна похибка реєстрації – не більше від 5%. Робочий об'єм знімної склянки для досліджуваної рідини (кювети) складає 1,5мл. Температура контрольованої проби крові підтримується в термостаті в інтервалі  $(37 \pm 0,5)$  ° 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  $(2670 \pm 150)$  Гц. Комплекс забезпечує виведення на екран комп'ютера графіка зміни опору досліджуваного середовища коливанням голки датчика ПЕД.

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.

Принцип дії апарата базується на реєстрації зміни опору досліджуваного середовища резонансним коливанням голки-резонатора, закріпленої на п'єзоелектричному елементі та опущеної 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 нестабілізованою 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 1мм).

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 крові.

Реєстрація процесів гемокоагуляції, ретракції та спонтанного лізису згустку крові здійснюється в реальному масштабі часу з виведенням графіка (рис. 2. 3) і показників дослідження на екрані ПК. Інформація про проведене дослідження зберігається в базі даних ПК щодо даного пацієнта. Побудова графіка змін агрегатного стану крові здійснюється в системі координат, де на вісі абсцис відображається час дослідження у хв.илинах від 0 до 60 (90), а по вісі 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.

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 ( $t_3$ )

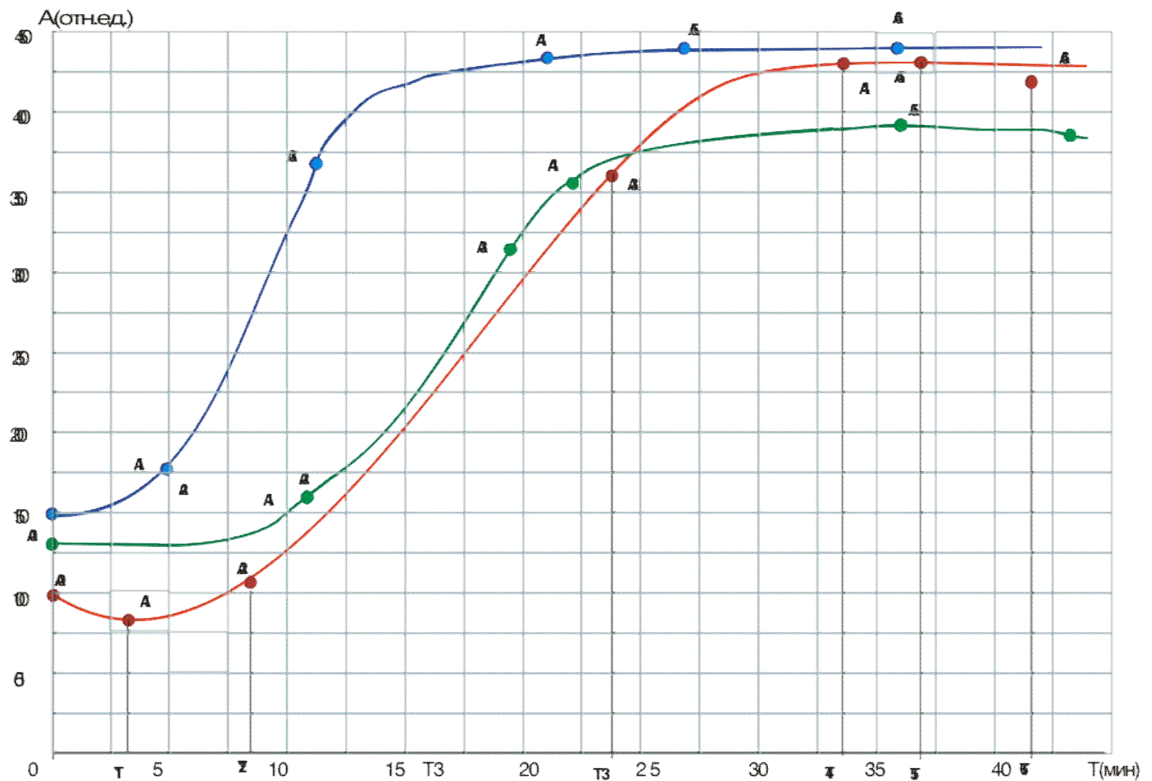


Рис. 2. 3. - Графіки агрегатного стану крові груп здорових добровольців.  
(Поточне значення амплітуди -  $A_i$ , часу -  $T_i$ )

- ІКД - інтенсивність коагуляційного драйву (унтенсивність 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 - інтенсивність ретракції та лізису згустку

$$(\text{Показник літичної активності}) = 100 * [\text{МА} - (\text{А6} - \text{А1}) / \text{МА}] (\%)$$

Показник, який характеризує агрегаційну здатність тромбоцитів - інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК); показників, які характеризують гемокоагуляційний потенціал крові - константа тромбінової активності (КТА), часу згортання крові (ЧЗК), інтенсивності коагуляційного драйву (ІКД), максимальної щільності згустку (МА), а також показника інтенсивності ретракції та лізису згустку (ІРЛЗ), який відповідає за зміни фібринолітичної системи крові.

Показники, які характеризують гемокоагуляційний потенціал крові - константа тромбінової активності (КТА), часу згортання крові (ЧЗК), інтенсивності коагуляційного драйву (ІКД), максимальної щільності згустку (МА), а також показника інтенсивності ретракції та лізису згустку (ІРЛЗ), який відповідає за зміни фібринолітичної системи крові.

Показники, що характеризують початкові етапи згортання крові «А0» - початковий показник агрегатного стану крові. Коливання значень «А0» залежить від ряду чинників, серед яких величина Нt, концентрація білкових фракцій у плазмі, а також інтенсивність безперервного процесу гемокоагуляції в судинному руслі.

«Т0» - час початку дослідження.

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

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

«ІКК» - інтенсивність контактної фази коагуляції, обчислюється емпірично, співставленням А0-А1/t1 (показник, що характеризує інтенсивність протромбінозної активності, агрегаційну активність тромбоцитів та інших клітин крові (ІФ)).

Показники, що характеризують інтенсивність тромбіноутворення і процес полімеризації фібрину (I-IIIф).

У процесі протеолітичного, полімеризаційного і стабілізаційного етапів II-IIIф згортання крові змінюється її фізико-хімічний стан, наслідком чого є перетворення в'язко-пластичної рідини у в'язко-пружну. На ПКГ це супроводжується значними змінами амплітуди кривої, що відображає процес. На графіку початок процесу відповідає ділянці «К» ( $t_z - t_1$ ), названій «Константа-тромбін» - часовий показник тромбінової активності.

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

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

«КД» -  $(A_3 - A_0) / \text{ТСК}$  - інтенсивність коагуляційного драйву - показник, що характеризує інтегративний вплив про- і антикоагуляційних систем на процес (швидкість) утворення згустку (I + II + IIIф) (поліпептидна формула  $(\alpha, \beta, \gamma)_2$  (ФМК).

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

«III3» - інтенсивність полімеризації згустку, визначається як  $\text{tg } \beta = (A_4 - A_3) / (t_4 = 10 \text{ хв.})$  - показник, що характеризує швидкість з'єднання мономерних молекул «б'ік-в-б'ік», «кінець-в-кінець», формує мережу фібрину з пептидною формулою  $(\alpha, \beta, \gamma)_n$  (Ф-II).

«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, поперечно зшитого фібрину («с» фібриногену, активного XIIIф, концентрація і функціональна активність тромбоцитів). ІРЛЗ - інтенсивність реакції і лізису згустку. Показник, що характеризує спонтанний лізис згустку. Відображає інтенсивність безперервного процесу гемокоагуляції (НПГ), стан плазмінової активності, кількість структурованого в згусток плазміногену, ступінь лабільності активаторів плазміногену (тканинного, урокіназного, калікреїн, XIa,  $\alpha$ XIIa).

Інтегральний графічний вид результату НПГВ у здорових осіб наведено на рис. 2.4.

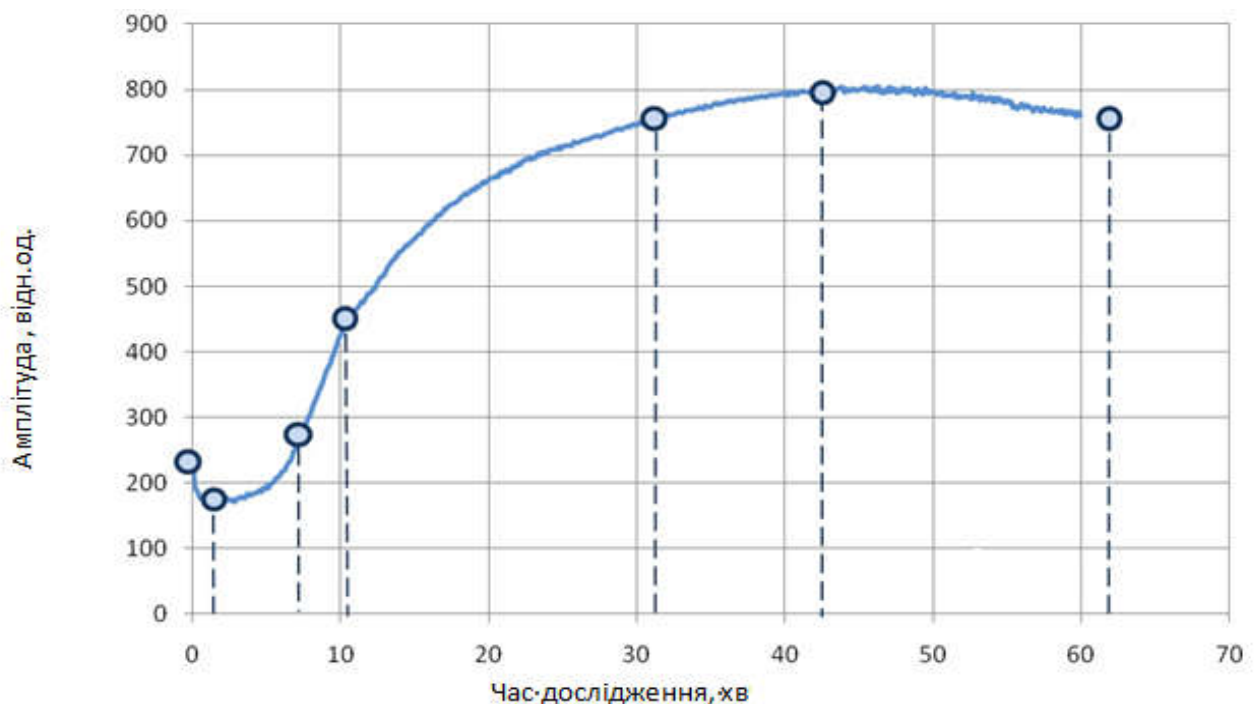


Рисунок 2.4. Інтегральна гемовіскозіграма здорових осіб

На інтегральній тромбоеластограмі відображені основні ланки системи РАСК: судинно-тромбоцитарна ланка, коагуляційна ланка та процес

ретракції та фібринолізу згустку. Графічне відображення результату оцінки стану системи РАСК дозволяє візуально оцінити динаміку тромбоутворення у пробі крові – від початкової в'язкості до ретракції та лізису згустку.

Метод НПТЕГ дає можливість здійснити регенерацію всього процесу гемокоагуляції з моменту контакту крові з чужорідною поверхнею (голка-шприц-кювета) до закінчення тромбоутворення - ретракція, лізис – поперечно зшитий 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 гемостазу.

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

Програмне забезпечення ІКС «гемо-3» розроблене на ліцензійних системах програмування Embarcaredo RAD Studio Architect 2010, Install Shield 2010 Premier (Windows), TeeChart Professional v8 VCL with out source code, Microsoft Windows XP Professional SP3.

Комплекс методик для обстежених хворих створювався з урахуванням їх інформованості, простоти, можливості виконання методів, можливості застосування його основних показників в умовах госпіталю, мінімальної затрати крові для дослідження.

**Методика проведення проби з подвійною локальною гіпоксією верхньої кінцівки.** У функціональній пробі для дослідження системи РАСК в якості тест-подразника ми використовували дворазову локальну гіпоксію верхньої кінцівки, що досягається шляхом оклюзії артеріальних і венозних судин верхньої кінцівки протягом п'яти – шести хв.илин із проміжком 20 – 25 хв. Показники гемостазу реєструвалися до і після проведення проби. Проба з подвійною локальною гіпоксією верхньої кінцівки дозволяє здійснювати оцінку резерву компенсаторних можливостей про- і

антикоагулянтних ланок системи гемостазу. В залежності від характеру реакції тромбоцитарно-судинного, коагуляційного компонентів гемостазу і фібринолізу на вплив тест-подразника спостерігалися два типи реакції РАСК у хворих із переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок: декомпенсований і виснажений.

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 і, відповідно, реакція антикоагулянтної та фібринолітичної систем на динаміку його інтенсивності. При цьому ми вважали, що повторна гіпоксія призведе до значних змін тромбоцитарно-судинного та коагуляційного компонентів гемостазу, а часовий інтервал буде достатнім для «увімкнення» неферментативного компоненту фібринолізу. Крім того, досить тривалий вплив продуктів коагуляції на хеморецептори судинного русла повинен 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 хв.илинах агрегації, зниженням максимальної амплітуди агрегатограми, посиленням процесу дезагрегації тромбоцитарних агрегатів.

Реакція тромбоцитарно-судинного та коагуляційного компонентів гемостазу та фібринолізу на проведення функціональної проби з двократною локальною гіпоксією верхньої кінцівки досліджена в 90 хворих перед оперативним лікуванням. Оцінка показників тромбоеластограми проводилася перед і після проведення проби.

Важливо зазначити, що проведення ішемічної проби, викликаючи зміни складових ланок системи гемостазу (РАСК), не впливає на гемокоагуляційний потенціал – інтегративну складову всіх систем, що беруть участь у коагуляції (відсутність змін МА).

Реакція прокоагуляційної ланки гемостазу в нормі у відповідь на вплив тест-подразника функціональної проби характеризується зрушенням гемокоагуляційного потенціалу в бік гіпокоагуляції. Остання зумовлена зниженням функціональної активності I 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 неферментативного 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.

### **2.3. Методи лікування.**

**Анестезіологічне забезпечення при переломах довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок.** В асептичних умовах операційної в положенні хв.орого на боці або сидячи після обробки ділянки місця пункції спиртом на рівні L3 – L4 проводилася пункція субарахноїдального простору спінальною голкою (заточка типу Квінке або олівцева) G22-G27 та повільно вводився в кількості від 10 до 17,5 мг 0,5% розчин бупівакаїну із вмістом декстрази. Сенсорний і моторний блок розвивався, як правило, через 20 - 30 хв.илин до рівня ThX. Сенсорну чутливість оцінювали за тестом “pin-prick” (втрата



больової чутливості шкіри у відповідь на подразнення відповідних дерматомів), моторний блок оцінювали за шкалою Бромеджа.

Зняття ефекту «присутності в операційній» здійснювалося за допомогою внутрішньовенного введення натрію оксибутирату в дозі 20-70 мг/кг або/та сибазону – 0,1-0,4 мг/кг, які дрібно вводилися на протязі операції.

**Методи профілактики та корекції тромбоемболічних ускладнень при переломах довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок.** Хв.орого до операції готували, враховуючи супутню патологію, вік, стать, ступінь психоемоційного напруження, та проводили підготовку згідно з загальноприйнятими методиками корекції функції життєво важливих органів і систем, яка включала в себе загальну та медикаментозну. Відповідно до супутньої патології перед операцією проводився огляд суміжних спеціалістів і проводилося лікування з метою компенсації відповідних захв.орювань. Всім хв.орим із переломами довгих трубчастих кісток проводилася інфузійна терапія (розчинами кристалоїдів і колоїдів) відповідно до дефіциту об'єму циркулюючої крові (ОЦК), за необхідності – на всіх етапах стаціонарного лікування. Інфузійна терапія проводилася через периферичний венозний катетер (розмір – G16-18).

Для даної роботи була застосована програма інтенсивної терапії, яка включала використання кристалоїдів (із розрахунку 10 мл/кг), синтетичних колоїдів, трансфузія препаратів крові не проводилась.

Для прискорення венозного кровотоку до операції проводилися еластичне бинтування здорової нижньої кінцівки, лікувальна дихальна гімнастика.

Хв.орим у післяопераційний період проводилася протизапальна, дезінтоксикаційна, антибактеріальна, знеболююча, антикоагулянтна, метаболічна терапія. Активізація хв.орого в ліжку проводилася з першої доби за локальним протоколом. З другої доби хворі сідали в ліжку, виконували лікувальну гімнастику для тіла та дихальну гімнастику. З другої або третьої доби хворі починали ходити за допомогою милиць без

навантаження на прооперовану ногу. Всі хворі дотримувалися відповідного водного режиму та дієти з виключенням продуктів із речовинами, які сприяють активації згортання крові, та включенням продуктів, які мають речовини з протизгортаючими властивостями.

В якості післяопераційного знеболення зберігалася залишкова дія спінальної анестезії (в середньому 2 години), далі вводилися нестероїдні протизапальні препарати (декскетопрофен), за необхідності вводили наркотичні анальгетики (тримеперидин).

Об'єм операційної крововтрати і об'єм інфузійної терапії під час операції та ранньому післяопераційному періоду (перші 6 годин після операції) виглядали наступним чином (рис. 2. 3. 1, табл. 2. 3.1). Отримані дані свідчили, що об'єм крововтрати в 1 групі на в середньому 22,19% вищий ніж в 2 групі, та вищий ніж в 3 групі на 19,19%. Об'єм інфузійної терапії, необхідної для стабілізації стану хворих і лабораторних показників в групі 1 був меншим ніж в групі 2, в групі 3 в середньому на 2,61% менший ніж в 2 групі.

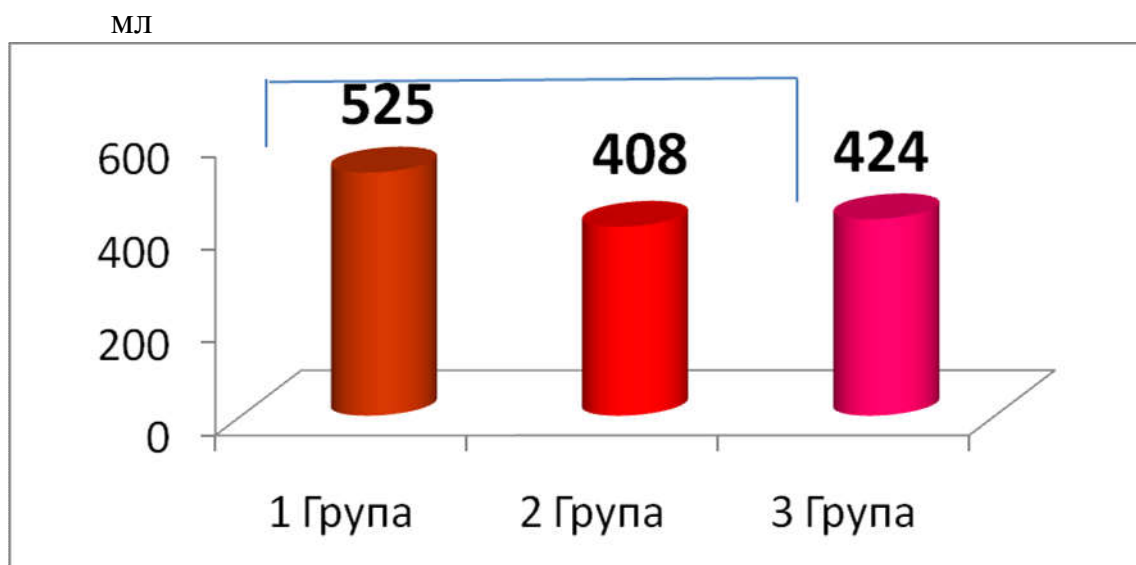


Рисунок 2.3.1. Об'єм крововтрати під час операції та в ранньому післяопераційному періоді.

Об'єм операційної крововтрати і об'єм інфузійної терапії під час операції та ранньому післяопераційному періоду (перші 6 годин після операції) виглядали наступним чином (табл. 2.3.1).

Таблиця 2.3.1

Об'єм крововтрати під час операції та інфузійної терапії на інтраопераційному/ранньому післяопераційному етапі

	Крововтрата в мл	Інфузія в мл
1 Група (n=30)	525,3±44,8	1450,5±52,6
2 Група (n=30)	408,2±37,9	1465,7±51,2
3 Група (n=30)	424,5±34,2	1427,4±49,9

Контроль об'єму крововтрати також здійснювали шляхом лабораторної діагностики показників «червоної» крові (рівень гемоглобіну, кількість еритроцитів, величина гематокриту) в першу добу після операції.

Таблиця 2.3.2

Показники лабораторного дослідження крові в першу добу після операції

Показники	1 Група (n=30)	2 Група (n=30)	3 Група (n=30)
Кількість еритроцитів, т/л	3,8±0,34*	3,6±0,25*	3,7±0,42*
Гемоглобін, г/л	110,2±1,7*	108,3±1,4*	115,4±2,1*
Гематокрит	0,33±0,017*	0,31±0,015	0,35±0,021*
Дефіцит ОЦК	525,3±44,8*	408,1±37,9*	424,5±34,2*

Примітка. \*- відмінності між групами є достовірними ( $p < 0,05$ )

## 2.4. Статистична обробка результатів дослідження

Статистична обробка отриманих результатів проводилася з використанням відомих у медичній статистиці формул і складалася з визначення середніх значень числової характеристики досліджуваного процесу, оцінки довірчого інтервалу і рівнів значимості. Більшість цифрових показників, отриманих у результаті дослідження, піддавалися статистичній

обробці за методом Ст'юдента з обчисленням середнього арифметичного ( $M$ ), середнього квадратичного відхилення ( $\sigma$ ), критерію вірогідності розбіжностей середніх величин ( $t$ ). Достовірними розбіжностями вважалися, якщо  $p < 0,05$ , що відповідає 95% і більше 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'юдента, розбіжності показників у групах вважали достовірними при значенні  $p$  менше 0,05 ( $p < 0,05$ ). Обробку отриманих даних проводили відповідно до правил варіаційної статистики, використовуючи програми Statistica version 6,0.

## РОЗДІЛ 3

СТАН СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ ПЕРЕД ОПЕРАТИВНИМ ВТРУЧАННЯМ  
У ХВОРИХ З ПЕРЕЛОМАМИ ДОВГИХ ТРУБЧАСТИХ КІСТОК**3.1 Результати дослідження хворих при надходженні до стаціонару**

При надходженні до стаціонару у хворих оцінка системи гемостазу проводилася за допомогою визначення показників міжнародного нормалізованого співвідношення, протромбінового часу, протромбінового індексу, кількості тромбоцитів, часу згортання, тривалості кровотечі, які при первинному обстеженні залишалися в межах середніх величин (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

## Показники коагулограми у хворих при надходженні до стаціонару

Показники	Норма	1 група, (n=30)	2 група, (n=30)	3 група, (n=30)
Кількість тромбоцитів, тис	180-320	248,4±21,1	236,5±23,2	226,1±22,5
Час згортання, хв.	6-13	9,3±1,4	8,8±1,5	9,5±1,6
Тривалість кровотечі, хв.	2-6	4,1±0,5	4,3±0,7	3,9±0,4
Протромбіновий час, сек	60-120	90,2±21,6	82,9±22,3	97,4±20,1
Міжнародне нормалізоване співвідношення	0,80-1,15	1,04±0,11	0,97±0,12	1,09±0,1
Протромбіновий індекс, %	80-100	92,1±10,3	89,6±9,1	90,2±9,9
Загальний фібриноген, г/л	2-4	2,9±0,6	3,3±0,7	3,1±0,5

З початку лікування показники НПТЕГ, що характеризують стан системи гемостазу, мали істотні відмінності від нормальних показників тромбоеластограми.

Досліджено стан системи гемостазу у хворих до операції, були обрані найбільш значимі показники та встановлено достовірні зміни ( $p < 0,05$ ) (табл.3.2).

Таблиця 3.2

## Показники НПТЕГ у хворих при надходженні до стаціонару

Показник	Норма, ( $M \pm \sigma$ )	1 група, (n=30)	2 група, (n=30)	3 група, (n=30)
A <sub>0</sub> , відн. од. – початковий показник агрегатного стану крові	222,25±15,33	425,78*±14,38	477,63*±12,91	454,21*±12,45
R (t <sub>1</sub> ), хв. – час контактної фази коагуляції	2,36±0,34	1,78*±0,27	1,69*±0,31	1,72*±0,25
ІКК, відн.од. – інтенсивність контактної фази коагуляції	84,30±10,91	138,82*±6,18	143,02*±5,76	141,09*±5,32
КТА, відн. од. – константа тромбінової активності	15,22±3,46	34,26*±1,82	31,95*±2,02	32,08*±1,47
ЧЗК, хв. - час згортання крові	8,42±1,68	5,02*±1,50	5,61*±1,43	5,48*±1,41
ІКД, відн.од. – інтенсивність коагуляційного драйву	21,15±3,70	41,37*±2,01	38,23*±1,99	40,09*±1,19
ПЗ, відн. од. – інтенсивність полімеризації згустку	14,45±1,45	28,17*±1,69	27,86*±1,59	27,56*±1,78
МА, відн.од. – максимальна щільність згустку	525,45±70,50	859,67*±49,92	847,51*±62,18	826,29*±57,98
ІРЛЗ, відн. од. – інтенсивність ретракції та лізису згустку	16,45±1,40	25,92*±1,75	28,84*±1,75	27,65*±1,75

Примітка. \* - розбіжності достовірні в порівнянні з нормою ( $p < 0,05$ )

Зростання показника інтенсивності контактної фази коагуляції на 67% свідчить про гіперагрегацію. Збільшення показника константи тромбінової активності - на 110%; скорочення показника - часу згортання крові на 35%; зростання показника інтенсивності коагуляційного драйву на 90%; збільшення максимальної щільності згустку на 57% свідчить про гіперкоагуляцію. Рівень інтенсивності ретракції та лізису згустку зростає на 168% , що свідчить про посилення фібринолізу.

За даними НПТЕГ виявлено статистично достовірне відхилення від норми показників  $A_0$ ,  $R(t_1)$  та ІКК, які характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів. Так, показник інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК) до початку лікування склав  $141,09 \pm 5,32$  при нормі  $84,30 \pm 10,91$ , що перевищує показники здорової людини на 67,37% ( $p < 0,05$ ), початковий показник агрегатного стану крові ( $A_0$ ) при нормі ( $222,25 \pm 15,33$ ) відн. од. підвищився до  $454,21 \pm 12,45$ , що склало 104,37% ( $p < 0,05$ ) підвищення, час контактної фази коагуляції  $R(t_1)$  визначений на рівні ( $1,72 \pm 0,25$ ) с при нормі ( $2,36 \pm 0,34$ ) с, що є достовірним зниженням показника на 27,12% ( $p < 0,05$ ). Усі перелічені зміни в судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу (збільшення амплітуди та інтенсивності агрегації та скорочення її часу) вказують на достовірне посилення та прискорення агрегації тромбоцитів у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок до початку лікування.

На рис. 3.1. представлено інтегральний графік НПТЕГ (тромбоеластограму) змін агрегатного стану крові у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок.

Амплітуда, відн. од.

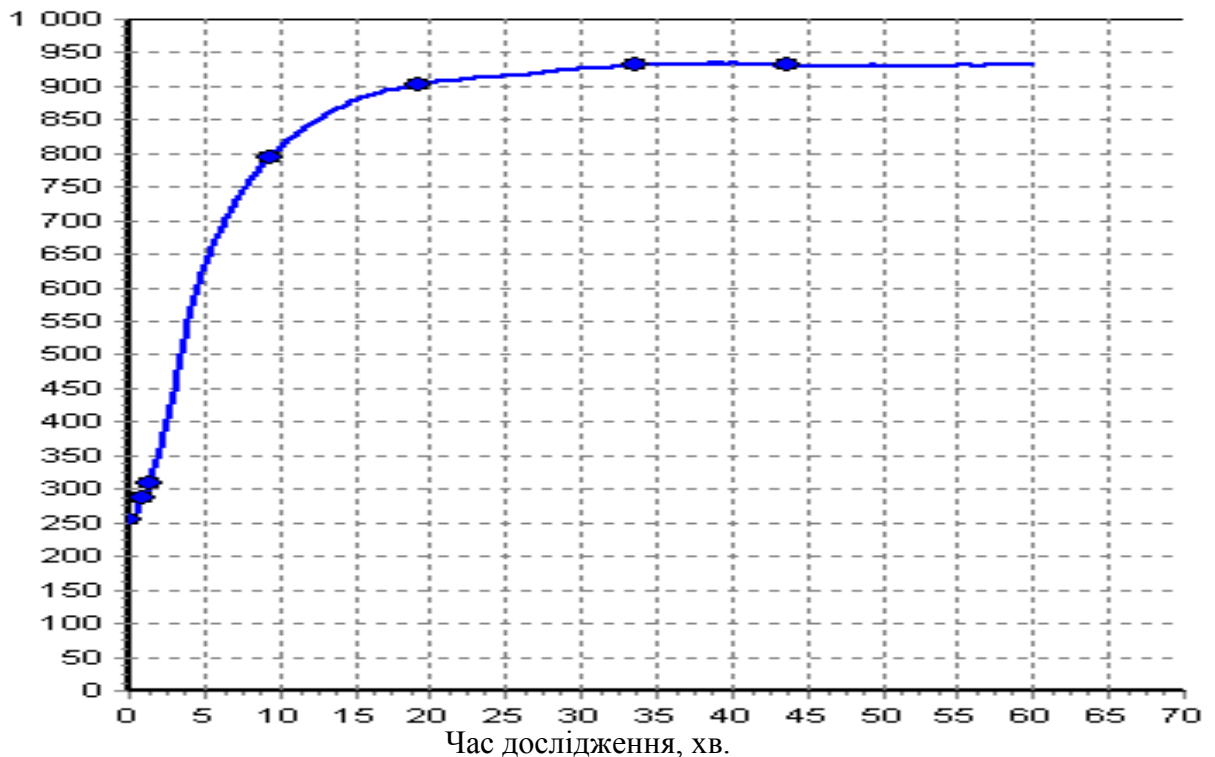


Рис. 3.1. Інтегральна тромбоеластограма у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок за 24 години до оперативного втручання.

Стосовно характеристики коагуляції, було відзначено збільшення амплітудних та скорочення хронометричних показників тромбоеластограми. При порівнянні результатів із нормою були отримані наступні дані: збільшення показника константи тромбінової активності (КТА) на 110,78% ( $p < 0,05$ ) до  $32,08 \pm 1,47$  при нормі  $15,22 \pm 3,46$ , індексу коагуляційного драйву (ІКД) на 89,55% ( $p < 0,05$ ) – до  $40,09 \pm 1,19$ , при нормі  $21,15 \pm 3,70$ , індексу полімеризації згортку (ІПЗ) на 90,73% ( $p < 0,05$ ), збільшення максимальної щільності згустку МА на 57,25 % ( $p < 0,05$ ), зменшення часу згортання крові ЧЗК ( $t_3$ ) на 34,92% ( $p < 0,05$ ).

Фібринолітична активність, що описується у НПТЕГ показником ІРЛЗ – індекс ретракції та лізису згустку у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок є суттєво збільшеним – від нормального показника  $16,45 \pm 0,40$  до  $9,65 \pm 0,75$ , що є достовірно менше на 41,34% ( $p < 0,05$ ).

Про наявність гіперкоагуляції за рахунок підвищення активності як судинно-тромбоцитарної, так і прокоагулянтної ланок гемостазу, а також пригнічення фібринолітичної активності свідчить характер тромбоеластограми. Із представлених даних зрозуміло, що у хворих з переломами на тлі активації судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу відзначається суттєва структурна (збільшення амплітуди показника МА НПТЕГ) і хронометрична (скорочення КТА та ЧЗК НПТЕГ) гіперкоагуляція з підвищеною генерацією тромбіну (збільшення показника тромбінової активності  $A_0$ ,  $R(t_1)$ , ІКК НПТЕГ) та посилення фібринолітичної активності крові (ІРЛЗ).

Із отриманих даних зрозуміло, що у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок на тлі активації судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу відзначається невиразна структурна (збільшення амплітуди



показника МА НПТЕГ) і хронометрична (скорочення R(t1) та ЧЗК НПТЕГ) гіперкоагуляція з підвищеною генерацією тромбіну (збільшення показника тромбінової активності А0, ІКК НПТЕГ) та активацією фібринолітичної активності крові (ІРЛЗ). Результати досліджень представляють групу хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок як модель, при якій мають місце виражені розлади агрегатного стану крові, де гіперкоагуляція домінує над антикоагулянтним потенціалом. Навіть при нормальному функціонуванні протизгортаючої системи неадекватно посилена активація однієї або обох ланок згортання здатна привести до генералізованого тромбоутворення. Таким чином, необхідно враховувати гіперкоагуляцію на тлі активації фібринолізу у даного контингенту хворих і розцінювати активацію агрегації тромбоцитів як додатковий фактор, який бере участь у забезпеченні механізмів гіперкоагуляції.

На цьому етапі для вивчення і порівняння ефективності різних схем комплексних корекцій розладів гемостазу обстежених хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок вони були розподілені на 3 групи.

Застосування тромбоеластографії до операції дозволило виявити тромбонебезпеку хворих вже до операції та підтвердити, що ці хворі відносяться до групи високого ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень.

### **3.2 Реакція системи гемостазу на функціональну пробу з двократною локальною гіпоксією верхньої кінцівки у обстежених хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок у передопераційному періоді**

В обстежуваних хворих у жодному випадку ми не спостерігали нормальних реакцій гемокоагуляційного потенціалу, а визначали декомпенсований у 64,44% (58) хворих та виснажений у 35,56% (32) хворих

тип реакції на пробу з локальною гіпоксією верхньої кінцівки. У таблицях 3.2.1, 3.2.2, 3.2.3 представлені показники НПТЕГ, записані до і після ішемічної проби у 90 хворих з переломами.

При проведенні «ішемічної» проби у обстежуваних хворих із переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок було визначено реакцію на стрес цієї групи хворих. Згідно з даними, наведеними в таблиці 3.2.2, стан системи РАСК у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок характеризується вираженими змінами гемокоагуляційного потенціалу у всіх його складових компонентах. Однаково в усіх групах хворих спостерігалось порушення агрегації тромбоцитів з тенденцією поглиблення цих порушень після функціональної проби.

За даними НПТЕГ в 1 групі (таблиця 3.2.1) виявлено статистично достовірне відхилення від норми показників  $A_0$ ,  $R(t_1)$  та ІКК, які характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів. Так, показник інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК) у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок до виконання ішемічної проби складав  $141,09 \pm 5,32$ , після -  $170,10 \pm 5,82$ , що достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищує показник до виконання функціональної проби на 20,56%. Початковий показник агрегатного стану крові ( $A_0$ ) ( $454,21 \pm 12,45$ ) відн. од. підвищився до  $471,74 \pm 15,41$ , що склало 3,86% підвищення, час контактної фази коагуляції  $R(t_1)$  визначений на рівні ( $1,72 \pm 0,25$ ) хв. змінився до ( $1,45 \pm 0,32$ ) хв., що є зниженням показника на 15,7%. Усі перелічені зміни у судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу (збільшенням амплітуди, достовірне збільшення інтенсивності агрегації та скорочення її часу) вказують на посилення та пришвидшення агрегації тромбоцитів у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок до початку лікування без достовірних відмінностей між групами.

Що стосується характеристики коагуляції, то було відзначене збільшення амплітудних та скорочення часових показників НПТЕГ. При порівнянні

результатів були отримані наступні дані: статистично достовірне ( $p < 0,05$ ) збільшення показника константи тромбінової активності (КТА) на 13,06% з  $32,08 \pm 1,47$  до  $36,27 \pm 1,55$ ; статистично достовірне ( $p < 0,05$ ) збільшення показника індексу коагуляційного драйву (ІКД) на 12,55%, з  $40,09 \pm 1,19$  до  $45,12 \pm 1,60$ ; статистично достовірне ( $p < 0,05$ ) збільшення показника індексу полімеризації згустку (ІПЗ) на 32,55%, з  $27,56 \pm 1,78$  до  $36,53 \pm 1,58$  ( $p < 0,05$ ), збільшення максимальної щільності згустку МА на 12,58%, з  $826,29 \pm 57,98$  до  $930,20 \pm 68,87$  ( $p < 0,05$ ), зменшення часу згортання крові ЧЗК( $t_3$ ) на 8,03%, з  $5,48 \pm 1,41$  до  $5,04 \pm 1,39$  ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3.2.1.

Показники НПТЕГ до та після ішемічної проби у 1 групі хворих.

Показник	Норма $M \pm \sigma$	Хворі до функціональної проби $M \pm \sigma$	Хворі після функціональної проби $M \pm \sigma$
A0	$222,25 \pm 15,33$	$425,78^* \pm 14,38$	$471,74^* \pm 15,41$
R( $t_1$ )	$2,36 \pm 0,34$	$1,78^* \pm 0,27$	$1,45^* \pm 0,32$
ІКК	$84,30 \pm 10,91$	$138,82^* \pm 6,18$	$170,10^* \pm 5,82$
КТА	$15,22 \pm 3,46$	$34,26^* \pm 1,82$	$36,27^* \pm 1,55$
ЧЗК( $t_3$ )	$8,42 \pm 1,68$	$5,02^* \pm 1,50$	$5,04^* \pm 1,39$
ІКД	$21,15 \pm 3,70$	$41,37^* \pm 2,01$	$45,12^* \pm 1,60$
ІПЗ	$14,45 \pm 1,45$	$28,17^* \pm 1,69$	$36,53^* \pm 1,58$
МА	$525,45 \pm 70,50$	$859,67^* \pm 49,92$	$930,20^* \pm 68,87$
ІРЛЗ	$16,45 \pm 1,40$	$25,92^* \pm 1,75$	$8,14^* \pm 0,62$

Примітка. \*- розбіжності достовірні в порівнянні з нормою ( $p < 0,05$ )

Фібринолітична активність, що описується у НПТЕГ показником ІРЛЗ – індекс ретракції та лізису згустку у хворих з переломами довгих трубчастих

кісток нижніх кінцівок, після виконання ішемічної проби є суттєво зменшеним – від попереднього показника  $9,65 \pm 0,75$  до  $8,14 \pm 0,62$ , що є статистично достовірним ( $p < 0,05$ ) зменшенням на 15,65%. Таким чином, можна відзначити, що реакцією на виконання функціональної проби у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок є пригнічення фібринолітичної активності.

За даними НПТЕГ в 2 групі (таблиця 3.2.2) виявлено статистично достовірне відхилення від норми показників  $A_0$ ,  $R(t_1)$  та ІКК, які характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів. Так, показник інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК) у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок до виконання ішемічної проби складав  $141,09 \pm 5,32$ , після -  $170,10 \pm 5,82$ , що достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищує показник до виконання функціональної проби на 20,56%. Початковий показник агрегатного стану крові ( $A_0$ ) ( $454,21 \pm 12,45$ ) відн. од. підвищився до  $471,74 \pm 15,41$ , що склало 3,86% підвищення, час контактної фази коагуляції  $R(t_1)$  визначений на рівні ( $1,72 \pm 0,25$ ) хв. змінився до ( $1,45 \pm 0,32$ ) хв., що є зниженням показника на 15,7%. Усі перелічені зміни у судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу (збільшенням амплітуди, достовірне збільшення інтенсивності агрегації та скорочення її часу) вказують на посилення та пришвидшення агрегації тромбоцитів у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок до початку лікування без достовірних відмінностей між групами.

Що стосується характеристики коагуляції, то було відзначено збільшення амплітудних та скорочення часових показників НПТЕГ. При порівнянні результатів були отримані наступні дані: статистично достовірне ( $p < 0,05$ ) збільшення показника константи тромбінової активності (КТА) на 13,06% з  $32,08 \pm 1,47$  до  $36,27 \pm 1,55$ ; статистично достовірне ( $p < 0,05$ ) збільшення показника індексу коагуляційного драйву (ІКД) на 12,55%, з  $40,09 \pm 1,19$  до  $45,12 \pm 1,60$ ; статистично достовірне ( $p < 0,05$ ) збільшення показника індексу

полімеризації згустку (ПЗ) на 32,55%, з  $27,56 \pm 1,78$  до  $36,53 \pm 1,58$  ( $p < 0,05$ ), збільшення максимальної щільності згустку МА на 12,58%, з  $826,29 \pm 57,98$  до  $930,20 \pm 68,87$  ( $p < 0,05$ ), зменшення часу згортання крові ЧЗК(t3) на 8,03%, з  $5,48 \pm 1,41$  до  $5,04 \pm 1,39$  ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3.2.2.

Показники НПТЕГ до та після ішемічної проби у 2 групі хворих.

Показник	Норма $M \pm \sigma$	Хворі до функціональної проби $M \pm \sigma$	Хворі після функціональної проби $M \pm \sigma$
А0	$222,25 \pm 15,33$	$477,63^* \pm 12,91$	$471,74^* \pm 15,41$
R(t1)	$2,36 \pm 0,34$	$1,69^* \pm 0,31$	$1,45^* \pm 0,32$
ІКК	$84,30 \pm 10,91$	$143,02^* \pm 5,76$	$170,10^* \pm 5,82$
КТА	$15,22 \pm 3,46$	$31,95^* \pm 2,02$	$36,27^* \pm 1,55$
ЧЗК(t3)	$8,42 \pm 1,68$	$5,61^* \pm 1,43$	$5,04^* \pm 1,39$
ІКД	$21,15 \pm 3,70$	$38,23^* \pm 1,99$	$45,12^* \pm 1,60$
ПЗ	$14,45 \pm 1,45$	$27,86^* \pm 1,59$	$36,53^* \pm 1,58$
МА	$525,45 \pm 70,50$	$847,51^* \pm 62,18$	$930,20^* \pm 68,87$
ІРЛЗ	$16,45 \pm 1,40$	$28,84^* \pm 1,75$	$8,14^* \pm 0,62$

Примітка. \*- розбіжності достовірні в порівнянні з нормою ( $p < 0,05$ ).

Фібринолітична активність, що описується у НПТЕГ показником ІРЛЗ – індекс ретракції та лізису згустку у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок, після виконання ішемічної проби є суттєво зменшеним – від попереднього показника  $9,65 \pm 0,75$  до  $8,14 \pm 0,62$ , що є статистично достовірним ( $p < 0,05$ ) зменшенням на 15,65%. Таким чином, можна відзначити, що реакцією на виконання функціональної проби у

хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок є пригнічення фібринолітичної активності.

За даними НПТЕГ в 3 групі (таблиця 3.2.3) виявлено статистично достовірне відхилення від норми показників  $A_0$ ,  $R(t_1)$  та ІКК, які характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів. Так, показник інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК) у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок до виконання ішемічної проби складав  $141,09 \pm 5,32$ , після -  $170,10 \pm 5,82$ , що достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищує показник до виконання функціональної проби на 20,56%. Початковий показник агрегатного стану крові ( $A_0$ ) ( $454,21 \pm 12,45$ ) відн. од. підвищився до  $471,74 \pm 15,41$ , що склало 3,86% підвищення, час контактної фази коагуляції  $R(t_1)$  визначений на рівні ( $1,72 \pm 0,25$ ) хв. змінився до ( $1,45 \pm 0,32$ ) хв., що є зниженням показника на 15,7%. Усі перелічені зміни у судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу (збільшенням амплітуди, достовірне збільшення інтенсивності агрегації та скорочення її часу) вказують на посилення та пришвидшення агрегації тромбоцитів у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок до початку лікування без достовірних відмінностей між групами.

Що стосується характеристики коагуляції, то було відзначено збільшення амплітудних та скорочення часових показників НПТЕГ. При порівнянні результатів були отримані наступні дані: статистично достовірне ( $p < 0,05$ ) збільшення показника константи тромбінової активності (КТА) на 13,06% з  $32,08 \pm 1,47$  до  $36,27 \pm 1,55$ ; статистично достовірне ( $p < 0,05$ ) збільшення показника індексу коагуляційного драйву (ІКД) на 12,55%, з  $40,09 \pm 1,19$  до  $45,12 \pm 1,60$ ; статистично достовірне ( $p < 0,05$ ) збільшення показника індексу полімеризації згустку (ІПЗ) на 32,55%, з  $27,56 \pm 1,78$  до  $36,53 \pm 1,58$  ( $p < 0,05$ ), збільшення максимальної щільності згустку МА на 12,58%, з  $826,29 \pm 57,98$  до  $930,20 \pm 68,87$  ( $p < 0,05$ ), зменшення часу згортання крові ЧЗК( $t_3$ ) на 8,03%, з  $5,48 \pm 1,41$  до  $5,04 \pm 1,39$  ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3.2.3.

Показники НПТЕГ до та після ішемічної проби у 3 групі хворих.

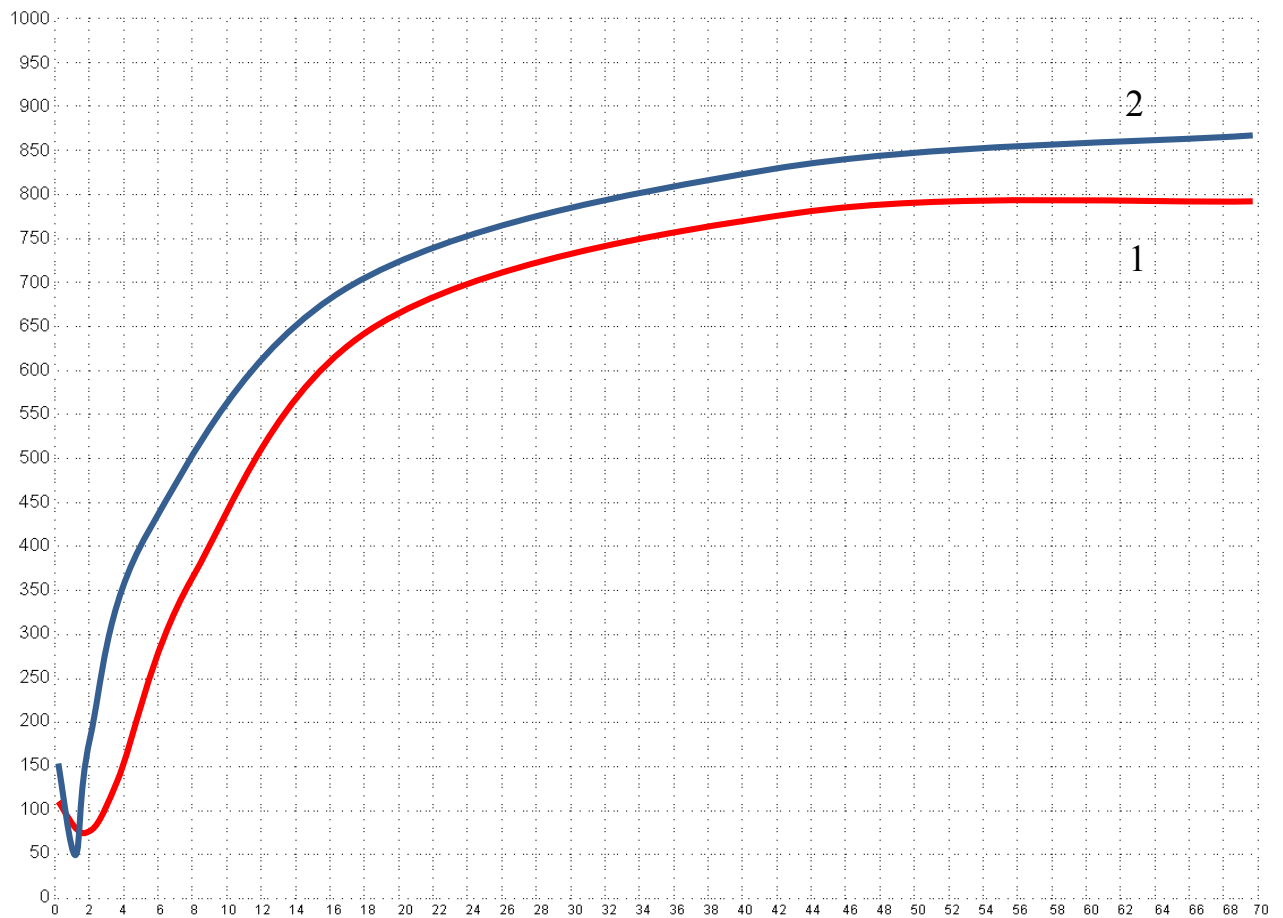
Показник	Норма $M \pm \sigma$	Хворі до функціональної проби $M \pm \sigma$	Хворі після функціональної проби $M \pm \sigma$
A0	222,25±15,33	454,21*±12,45	471,74*±15,41
R(t1)	2,36±0,34	1,72*±0,25	1,45*±0,32
ІКК	84,30±10,91	141,09*±5,32	170,10*±5,82
КТА	15,22±3,46	32,08*±1,47	36,27*±1,55
ЧЗК(t3)	8,42±1,68	5,48*±1,41	5,04*±1,39
ІКД	21,15±3,70	40,09*±1,19	45,12*±1,60
ІПЗ	14,45±1,45	27,56*±1,78	36,53*±1,58
МА	525,45±70,50	826,29*±57,98	930,20*±68,87
ІРЛЗ	16,45±1,40	27,65*±1,75	8,14*±0,62

Примітка. \*- розбіжності достовірні в порівнянні з нормою ( $p < 0,05$ ).

Фібринолітична активність, що описується у НПТЕГ показником ІРЛЗ – індекс ретракції та лізису згустку у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок, після виконання ішемічної проби є суттєво зменшеним – від попереднього показника  $9,65 \pm 0,75$  до  $8,14 \pm 0,62$ , що є статистично достовірним ( $p < 0,05$ ) зменшенням на 15,65%. Таким чином, можна відзначити, що реакцією на виконання функціональної проби у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок є пригнічення фібринолітичної активності.

На рисунку 3.2.1 представлені НПТЕГ зареєстровані у хворих до і після проведення ішемічної проби (декомпенсований тип).

Амплітуда, відн. од.



Час дослідження, хв.

Рис. 3.2.1. НПТЕГ зареєстровані у хв.орі з переломом стегна до та після проведення ішемічної проби (декомпенсований тип реакції), 1 - до проби, 2 - після проби.

Був проведений аналіз стану системи РАСК у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок, який характеризувався як декомпенсований, а саме: з досить вираженими змінами гемокоагуляційного потенціалу в бік гіперкоагуляції у всіх його складових компонентах:

а) тромбогенність судинної стінки підтримується на мінімальному рівні, про що свідчить відсутність реакції на ішемічну пробу показників  $t_1$ , ІКК, при



початково високих фонових показниках; б) початково високий рівень коагуляційної ланки ( $< T_{2,3}, > KTA, > IKD$ ) при відсутності статистично значних змін у відповідь на пробу - свідчення тривалості процесів помірної гіперкоагуляції і компенсаторного напруження - антикоагулянтної активності. Підтвердженням цьому були структурна гіперкоагуляція в початковому стані ( $> ПС$ ) та її різке посилення ( $p < 0,05$ ) після «ішемічної» проби, і  $> МА$  фонове ( $p < 0,05$ ) зі значним збільшенням ( $p < 0,05$ ) після «ішемічної» проби; в) зазначені зміни відбуваються на тлі незначного посилення ІТС і літичної активності крові ( $> ІРЛЗ$ )  $p < 0,05$ .

На рисунку 3.2.2 представлені НПТЕГ, зареєстровані у хворих до і після проведення ішемічної проби (виснажений тип).

Амплітуда, відн. од.

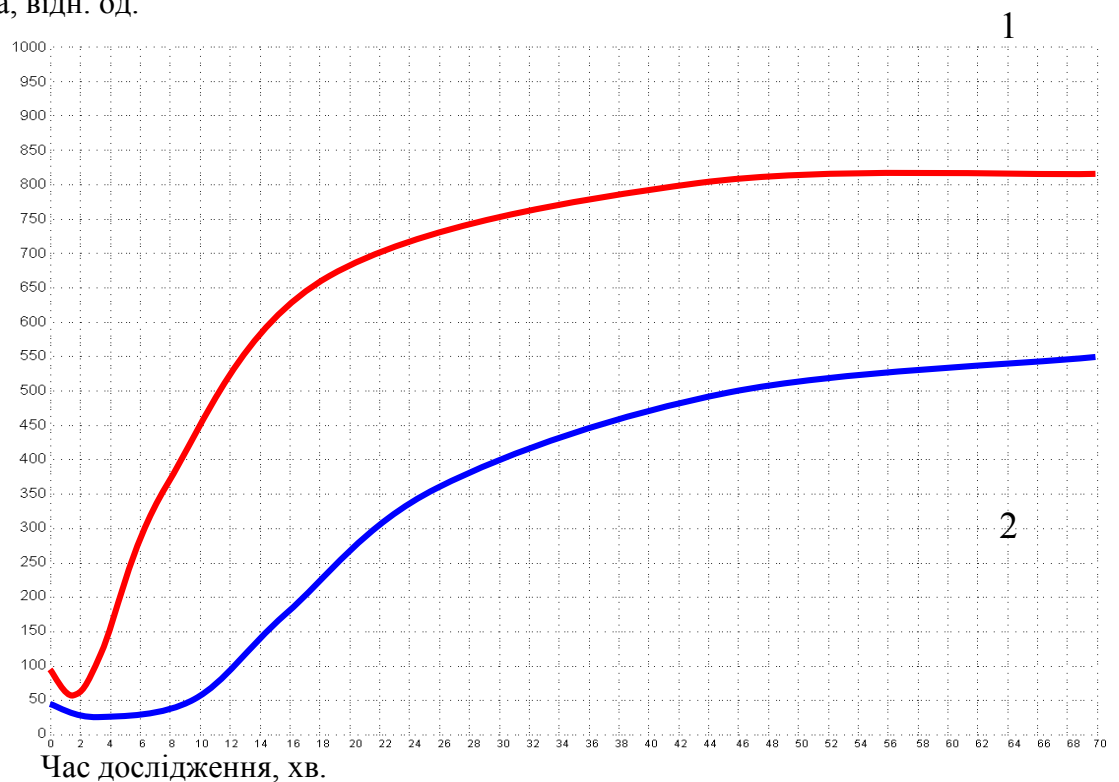


Рис. 3.2.2. НПТЕГ зареєстровані у хв.орого з хворих з переломами стегна до та після проведення ішемічної проби (виснажений тип реакції); 1 - до проби, 2 - після проби.

Таким чином, можна сказати, що при виснаженому типі реакції відмічалось пригнічення спонтанної агрегаційної активності тромбоцитів,

збільшення тривалості контактної фази коагуляції, пригнічення тромбінової активності, порушення процесів полімеризації згустку крові, відсутністю ознак лізису згустку.

Резюмуючи вищевказане, визначився алгоритм аналізу гемокоагуляційного потенціалу до і після проведення ішемічної проби: оцінка агрегаційної активності крові (A1; t1; ІКК); оцінка коагуляційної ланки та антикоагулянтної активності (t2; КТА; Т3; ІКД; ІПЗ; МА); оцінка ретрактивних та літичних властивостей крові (МА; ІРЛЗ).

Оцінюючи результати тромбоеластограми до та після проведення проби, у хворих відзначалася хронометрична гіперкоагуляція, обумовлена активацією I-III фаз згортання при відсутності змін первинного гемостазу та фібринолітичної активності. Такий тип реакції системи регуляції згортання розцінювали як декомпенсований, а пацієнтів – тробонебезпечних.

У передопераційному періоді було виявлено, що всі пацієнти даної групи мають стан гіперкоагуляції ще до проведення функціональної проби, а власне проба посилює гіперкоагуляцію, та всі хворі потребували корекції на всіх етапах лікування.

На 3 добу лікування у відповідь на пробу з двократною локальною гіпоксією верхньої кінцівки лише в 1 групі спостерігався декомпенсований в 90% випадків, субкомпенсований у 7% та компенсований у 3% типи реакцій. В 2 групі в 50% випадків виявлявся субкомпенсований, в 43% компенсований та у 7% декомпенсований типи реакцій. В 3 групі був діагностований у 80% випадків компенсований, у 17% субкомпенсований та у 3% хворих декомпенсований типи реакцій. Підвищення відсотку компенсованого та субкомпенсованого типів реакцій свідчить про тенденцію до нормалізації стану системи гемостазу (рис. 3.2.3).

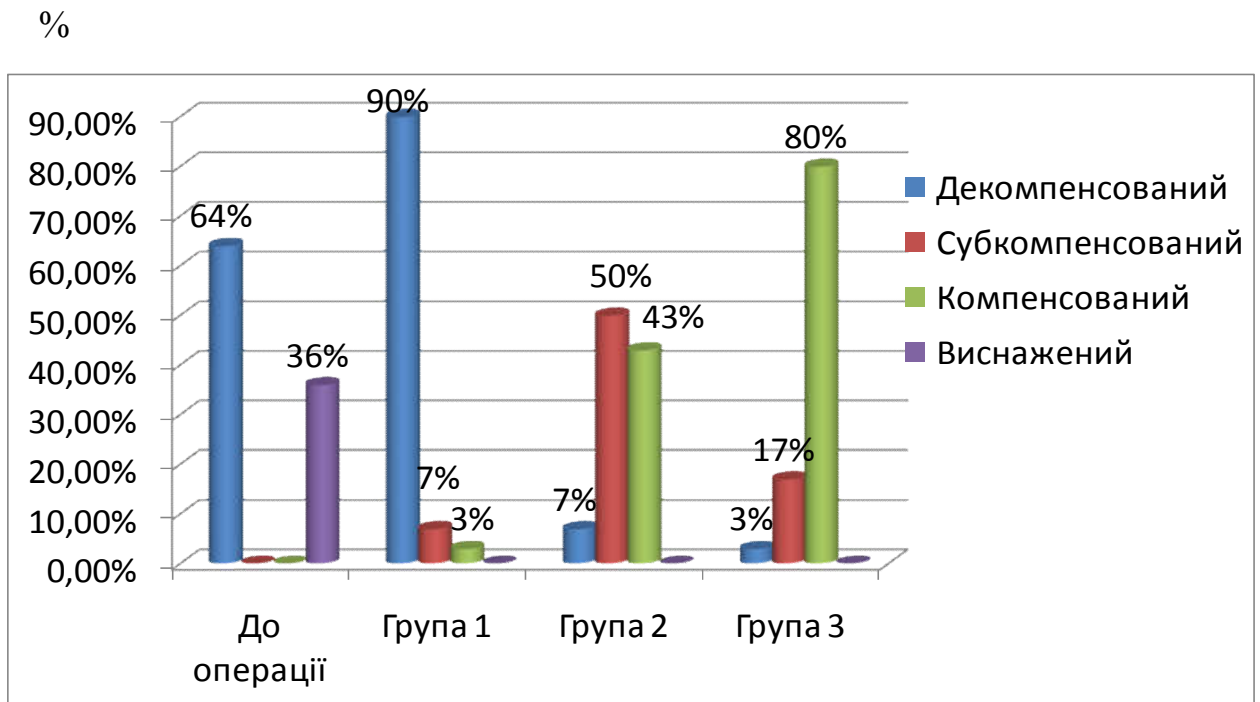


Рисунок. 3.2.3. Типи реакцій у відповідь на пробу з двократною локальною гіпоксією верхньої кінцівки на 3 добу.

### **3.3 Стан системи гемостазу у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок після проведення заходів профілактики тромбоемболічних ускладнень у доопераційному періоді**

Для профілактики тромбоемболічних ускладнень у хворих проводилися заходи, спрямовані на прискорення венозного кровотоку, усунення застою крові: спеціальна гімнастика, еластичне бинтування здорової нижньої кінцівки, використання спеціальних панчох дозованої компресії. Передопераційна інфузійна терапія проводилася для компенсації гіповолемії та гемодилуції, що також сприяє прискоренню кровотоку, зниженню в'язкості крові та концентрації факторів згортання.

Порівнювалися результати тромбоеластограми при надходженні хворих до госпіталю та результати, які були отримані безпосередньо перед операцією. Дані наведені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Показники тромбоеластограми у хворих при надходженні до стаціонару та після проведення заходів неспецифічної профілактики тромбогеморагічних ускладнень у передопераційному періоді.

Показники	Норма	При надходженні, n=90	Перед операцією після проведення профілактики, n=90		
			1 група, n=30	2 група, n=30	3 група, n=30
A0	222,25±15,33	454,21±12,45	213,38±13,6*	223,8±14,0*	229,65±15,2*
R(t1)	2,36±0,34	1,72±0,25	3,04±0,32*	2,48±0,29*	2,61±0,4*
ІКК	84,30±10,91	141,09±5,32	78,18±10,87*	85,8±9,87*	86,35±10,2*
КТА	15,22±3,46	32,08±1,47	12,37±2,99*	14,9±2,51*	15,07±2,38*
ЧЗК(t3)	8,42±1,68	5,48±1,41	9,88±1,54*	8,9±1,05*	9,05±1,3*
ІКД	21,15±3,70	40,09±1,19	19,25±3,65*	25,09±3,11*	23,07±3,9*
ІПЗ	14,45±1,45	27,56±1,78	12,53±1,09*	24,55±1,98*	21,75±2,2*
МА	525,45±70,50	826,29±57,98	480,68±40,6*	572,7±43,1*	569,04±41,9*
ІРЛЗ	16,45±1,40	27,65±1,75	18,85±1,15*	16,85±1,07*	16,08±1,9*

Примітка. \* - відмінності достовірні у порівнянні з показниками при надходженні (p<0,05)

З даних таблиці 3.3 можна побачити, що в порівнянні з вихідними показниками в першій групі відзначалася помірна гіпокоагуляція та активація фібринолізу, в інших двох групах були отримані показники, які не виходили за межі норми. За даними НПТЕГ у першій групі виявлено статистично достовірне відхилення показників від норми: показники A0, R(t1) та ІКК, які характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів та показники, які характеризують гемокоагуляційний потенціал крові КТА, ЧЗК, ІКД, ІПС, МА, а також показника ІРЛЗ, який відповідає за зміни фібринолітичної системи крові. Зареєстрована амплітуда показника інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК) у порівнянні з показником при надходженні достовірно (p<0,05) знижується на 74,63% з (141,09±5,32) до (78,18±10,87) відн. од. (в 1-й групі), при нормі (84,30±10,91) відн. од.; початковий показник агрегатного стану крові у час t0 (A0) достовірно

( $p < 0,05$ ) знижується з  $(454,21 \pm 12,45)$  до  $(213,38 \pm 13,66)$  відн. од. на 108,36% (в 1-й групі), при нормі  $(222,25 \pm 15,33)$  відн. од.; час контактної фази коагуляції достовірно ( $p < 0,05$ ) збільшується у порівнянні з вихідним показником  $R(t_1)$  з  $(1,72 \pm 0,25)$  хв. до  $(3,04 \pm 0,32)$  хв. на 55,93% (в 1-й групі) при нормі  $(2,36 \pm 0,34)$  хв.

Також було відзначене зниження амплітудних і подовження часових констант гемокоагуляції. При порівнянні результатів у першій групі з вихідними показниками достовірно ( $p < 0,05$ ) отримані наступні дані: послаблення показника константи тромбінової активності (КТА) з  $32,08 \pm 1,47$  до  $12,37 \pm 2,99$  на 129,5% при нормі  $15,22 \pm 3,46$ , подовження часу згортання крові ЧЗК ( $t_3$ ) з  $(5,48 \pm 1,41)$  хв. до  $(9,88 \pm 1,54)$  хв. на 52,26% при нормі  $(8,42 \pm 1,68)$  хв., зменшення індексу коагуляційного драйву ІКД з  $40,09 \pm 1,19$  до  $19,25 \pm 3,65$  на 98,53% при нормі  $21,15 \pm 3,70$ ; показник ІПЗ змінюється з  $27,56 \pm 1,78$  до  $12,53 \pm 1,09$  при нормі  $14,45 \pm 1,45$  на 104,01%; зменшення максимальної щільності згустку МА з  $826,29 \pm 57,98$  до  $480,68 \pm 40,6$  на 65,77% при нормі  $525,45 \pm 70,50$ , збільшення показника інтенсивності ретракції та лізису згустку (ІРЛЗ) з  $9,65 \pm 0,75$  до  $18,85 \pm 1,15$  на 55,93% при нормі  $16,45 \pm 1,40$ .

У другій групі в порівнянні з показниками при надходженні спостерігалися достовірно ( $p < 0,05$ ) наступні зміни: зменшувався початковий показник агрегатного стану крові у час  $t_0$  ( $A_0$ ) з  $(454,21 \pm 12,45)$  до  $(223,8 \pm 14,09)$  відн. од. на 103,67% при нормі  $(222,25 \pm 15,33)$  відн. од.; час контактної фази коагуляції  $R(t_1)$  збільшується у порівнянні з вихідним показником з  $(1,72 \pm 0,25)$  хв. до  $(2,48 \pm 0,29)$  хв. на 32,2% при нормі  $(2,36 \pm 0,34)$  хв.; зменшувалася амплітуда показника інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК) у порівнянні з показником при надходженні на 66,3% з  $(141,09 \pm 5,32)$  до  $(85,8 \pm 9,87)$  відн. од. при нормі  $(84,30 \pm 10,91)$  відн. од.; знижувався показник константи тромбінової активності (КТА) з  $32,08 \pm 1,47$  до  $14,9 \pm 2,51$  на 112,88% при нормі  $15,22 \pm 3,46$ ; збільшувався час згортання

крові ЧЗК(t3) з  $(5,48 \pm 1,41)$  хв. до  $(8,9 \pm 1,05)$  хв. на 40,62% при нормі  $(8,42 \pm 1,68)$  хв.; зменшувався індекс коагуляційного драйву ІКД з  $40,09 \pm 1,19$  до  $25,09 \pm 3,11$  на 70,92% при нормі  $21,15 \pm 3,70$ ; показник ІПЗ змінюється з  $27,56 \pm 1,78$  до  $24,55 \pm 1,98$  при нормі  $14,45 \pm 1,45$  на 20,83%; зниження максимальної щільності згустку МА з  $826,29 \pm 57,98$  до  $572,7 \pm 43,15$  на 48,26% при нормі  $525,45 \pm 70,50$ ; показник інтенсивності ретракції та лізису згустку (ІРЛЗ) збільшується з  $9,65 \pm 0,75$  до  $16,85 \pm 1,07$  на 43,77% при нормі  $16,45 \pm 1,40$ .

Показники третьої групи хворих достовірно відрізнялися від показників при надходженні ( $p < 0,05$ ) наступним чином: початковий показник агрегатного стану крові у час  $t_0$  (A0) знижується з  $(454,21 \pm 12,45)$  до  $(229,65 \pm 15,2)$  відн. од. на 101,04% при нормі  $(222,25 \pm 15,33)$  відн. од.; збільшувався час контактної фази коагуляції R(t1) у порівнянні з вихідним показником з  $(1,72 \pm 0,25)$  хв. до  $(2,61 \pm 0,4)$  хв. на 37,71% при нормі  $(2,36 \pm 0,34)$  хв.; амплітуда показника інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК) у порівнянні з показником при надходженні знижується на 64,94% з  $(141,09 \pm 5,32)$  до  $(86,35 \pm 10,2)$  відн. од. при нормі  $(84,30 \pm 10,91)$  відн. од.; показник константи тромбінової активності (КТА) зменшується з  $32,08 \pm 1,47$  до  $15,07 \pm 2,38$  на 111,76 % при нормі  $15,22 \pm 3,46$ ; час згортання крові ЧЗК(t3) збільшується з  $(5,48 \pm 1,41)$  хв. до  $(9,05 \pm 1,3)$  хв. на 42,4% при нормі  $(8,42 \pm 1,68)$  хв.; індекс коагуляційного драйву ІКД знижується з  $40,09 \pm 1,19$  до  $23,07 \pm 3,9$  на 80,47% при нормі  $21,15 \pm 3,70$ ; показник ІПЗ змінюється з  $27,56 \pm 1,78$  до  $21,75 \pm 2,2$  при нормі  $14,45 \pm 1,45$  на 40,83%; максимальна щільність згустку МА зменшується з  $826,29 \pm 57,98$  до  $569,04 \pm 41,9$  на 48,26% при нормі  $525,45 \pm 70,50$ ; показник інтенсивності ретракції та лізису згустку (ІРЛЗ) збільшується з  $9,65 \pm 0,75$  до  $16,08 \pm 1,9$  на 39,01% при нормі  $16,45 \pm 1,40$ .

Передопераційна підготовка, яка проводилася на протязі доби до операції та включала неспецифічні методи профілактики тромбогеморагічних

ускладнень, сприяла стабілізації стану тромбоцитарно-судинного та коагуляційного компонентів гемостазу.

Враховуючи отримані дані при обстеженні хворих, можна дійти висновку, що застосовані методи профілактики тромбогеморагічних ускладнень достатні для стабілізації ланок системи гемостазу в передопераційному періоді, а доцільність проведення передопераційної профілактики очевидна.

1. Грічушенко І. С. Система гемостазу у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок / О. О. Тарабрін, С. С. Щербаков , Д. Г. Гавриченко, Ю. В. Кукурудзяк, І. С. Грічушенко, К. П. Кірпічнікова // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2011. – № 2д. – С. 181 – 183.
2. Грічушенко І. С. Гемовіскозіметрія VS традиційні методи вивчення гемостазу / О. О. Тарабрін, Г. І. Мазуренко, Д. Г. Гавриченко, С. С. Щербаков, О. С. Кушнір, І. С. Грічушенко, О. О. Суханов, Д. В. Давидович, С. І. Бойчук // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2013. – № 1д. – С. 151 – 153.
3. Грічушенко І. С. Функціональна оцінка резервів системи гемостазу у хворих із переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок / І. С. Грічушенко, К. П. Кірпічнікова // Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія. – 2013. – № 1(5). – С. 60 – 63.

## РОЗДІЛ 4.

### СТАН СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ ПІСЛЯ ОПЕРАТИВНОГО ВТРУЧАННЯ У ХВОРИХ З ПЕРЕЛОМАМИ ДОВГИХ ТРУБЧАСТИХ КІСТОК

Ключовою ланкою всіх комплексних схем профілактики тромбоемболічних ускладнень є антикоагулянти. З метою профілактики тромбогеморагічних ускладнень в усіх хворих використовувалися механічні методи профілактики та антикоагулянти. З метою виявлення найбільш раціональної програми профілактики в даній роботі проводилось дослідження впливу різних антикоагулянтів на систему гемостазу в післяопераційному періоді у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок.

#### **4.1. Застосування 0,5 мг/кг еноксапарину у якості тромбопрофілактики у хворих із переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок**

У першій групі хворих тромбопрофілактика проводилася за допомогою еноксапарину в дозі 0,5 мг/кг на добу підшкірно, починалась через 12 годин після операції та продовжувалась 7 діб, додатково хворі отримували механічні методи профілактики.

Для проведення дослідження системи гемостазу використовувався метод НПТЕГ. Виявлялись зміни в стані тромбоцитарно-судинного, коагуляційного компоненту системи гемостазу та фібринолізу в післяопераційному періоді в 1 групі.



Дослідження проводилися відразу після операцій металоостеосинтезу довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок у 1; 3; 5 добу лікування. Отримані результати дослідження тромбоеластограми представлені в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Динаміка стану системи гемостазу у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок у 1 групі (n=30)

Показник	Норма	Результати перед операцією	Результати дослідження після операції, доба		
			1	3	5
A0	222,25±15,33	213,38±13,66	193,23±11,45 <sup>#</sup>	276,43±12,71 <sup>#</sup>	340,47±21,42 <sup>#</sup>
R(t1)	2,36±0,34	3,04±0,32	3,09±0,27 <sup>#</sup>	2,12±0,33 <sup>#</sup>	1,93±0,21 <sup>#</sup>
ІКК	84,30±10,91	78,18±10,87	72,68±9,53 <sup>#</sup>	114,97±8,89 <sup>#</sup>	125,62±10,68 <sup>#</sup>
КТА	15,22±3,46	12,37±2,99	12,14±2,18 <sup>#</sup>	21,34±2,91 <sup>#</sup>	25,48±2,39 <sup>#</sup>
ЧЗК(t3)	8,42±1,68	9,88±1,54	9,21±1,29 <sup>#</sup>	7,54±1,62 <sup>#</sup>	6,47±0,34 <sup>#</sup>
ІКД	21,15±3,70	19,25±3,65	17,20±3,16 <sup>#</sup>	29,37±3,82 <sup>#</sup>	31,02±0,71 <sup>#</sup>
ПЗ	14,45±1,45	12,53±1,09	12,01±1,82 <sup>#</sup>	20,12±1,41 <sup>#</sup>	18,39±0,54 <sup>#</sup>
МА	525,45±70,50	480,68±40,6	447,51±37,26 <sup>#</sup>	673,65±45,34 <sup>#</sup>	762,79±44,28 <sup>#</sup>
ІРЛЗ	16,45±1,40	18,85±1,15	18,91±2,15	17,26±1,69	16,87±1,48

Примітка. # - відмінності між результатами достовірні (p<0,05).

При аналізі змін у системі РАСК між показниками НПТЕГ у динаміці 1 групи хворих виявлено, що на відміну від динаміки показників з 3 по 5 добу, у весь період з 1 до 3 доби лікування відбуваються більш значні та достовірні зміни у системі РАСК, які не спростовують тенденції з 1 до 3 добу та з 3 доби до 5, а узагальнюють їх у порівнянні з нормальними показниками та показниками до операції.

Початковий показник агрегатного стану крові А0 на 1 добу після операції в порівнянні з результатом до операції знизився з 213,38±13,66 до 193,23±11,45 на 9,07% (p<0,05), на 3 добу достовірно збільшився з 213,38±13,66 до 276,43±12,71 на 28,37% (p<0,05), на 5 добу достовірно підвищився до 340,47±21,42 на 57,18% (p<0,05) у порівнянні з показником до операції. Час контактної фази коагуляції R(t1) при нормі 2,36±0,34 був змінений на 1 добу в порівнянні з показником перед операцією з 3,04±0,32

до  $3,09 \pm 0,27$  на 2,17%, на 3 добу відзначалося зменшення до  $2,12 \pm 0,33$  на 38,98% у порівнянні з доопераційним результатом, на 5 добу в порівнянні було відмічено зниження до  $1,93 \pm 0,21$  на 47,03% ( $p < 0,05$ ).

Показник ІКК у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок при значенні нормального показника  $84,30 \pm 10,91$  на 1 добу в порівнянні з результатом до операції знизився з  $78,18 \pm 10,87$  до  $72,68 \pm 9,53$  на 6,52%, на 3 добу в порівнянні з результатом до оперативного втручання збільшився до  $114,97 \pm 8,89$  на 43,64% ( $p < 0,05$ ), на 5 добу лікування показник склав  $125,62 \pm 10,68$ , що достовірно вище доопераційного показника на 56,28% ( $p < 0,05$ ).

Показник КТА у хворих на 1 добу лікування при нормі  $15,22 \pm 3,46$  в порівнянні з показником до операції змінився з  $12,37 \pm 2,99$  до  $12,14 \pm 2,18$  на 1,51%, на 3 добу в порівнянні з доопераційним показником збільшився до  $21,34 \pm 2,91$  на 58,94%, на 5 добу лікування склав  $25,48 \pm 2,39$ , що достовірно вище показника норми на 86,14% ( $p < 0,05$ ). ЧЗК(t3) при нормальному показнику  $8,42 \pm 1,68$  був вкорочений на 1 добу у порівнянні з результатом до операції з  $9,88 \pm 1,54$  до  $9,21 \pm 1,29$  на 7,96%, на 3 добу відмічалось зменшення до  $7,54 \pm 1,62$  на 27,79%, на 5 добу в порівнянні з показником до операції було відзначено зниження до  $6,47 \pm 0,34$  на 40,5% ( $p < 0,05$ ). Показник ІКД при нормі  $21,15 \pm 3,70$  у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок на 1 добу в порівнянні з доопераційним показником знизився з  $19,25 \pm 3,65$  до  $17,20 \pm 3,16$  на 9,69%, на 3 добу в порівнянні з показником до операції збільшився до  $29,37 \pm 3,82$  на 52,57%, на 5 добу лікування показник склав  $31,02 \pm 0,71$ , що достовірно вище показника до операції на 55,65% ( $p < 0,05$ ). Показник ІПЗ при нормі  $14,45 \pm 1,45$  скоротився на 3,6% з  $12,53 \pm 1,09$  до  $12,01 \pm 1,82$  на 1 добу після операції в порівнянні з показником до операції, на 3 добу достовірно збільшився до  $20,12 \pm 1,41$  на 52,53% в порівнянні з доопераційним показником, на 5 добу достовірно збільшився до  $18,39 \pm 0,54$  на 40,55% у порівнянні з результатом до операції ( $p < 0,05$ ).

Максимальна щільність згустку МА при нормальному результаті  $525,45 \pm 70,50$  у хворих на 1 добу лікування в порівнянні з доопераційним результатом змінився з  $480,68 \pm 40,6$  до  $447,51 \pm 37,26$  на 6,31%, на 3 добу в порівнянні з результатом до операції збільшився до  $673,65 \pm 45,34$  на 36,72%, на 5 добу лікування склав  $762,79 \pm 44,28$ , що достовірно вище показника до операції – на 53,69% ( $p < 0,05$ ). Відмінності в коагуляційній ланці гемостазу за методикою НПТЕГ між 5; 3 та 1 добою лікування та доопераційними показниками 1 групи хворих є достовірними.

Це вказує на зменшення порушень до 5 доби лікування у коагуляційній ланці системи РАСК цієї групи хворих, помірну динаміку до покращення на фоні збереження достовірних відхилень у сторону гіперкоагуляції. На 5 добу лікування в порівнянні з 1 добою лікування 1 групи хворих зберігається пригнічення фібринолітичної активності у порівнянні з показником до операції, та тенденція до її нормалізації порівняно з величиною 1 доби. Показник ІРЛЗ при нормі  $16,45 \pm 1,40$  на 1 добу після оперативного втручання збільшився в порівнянні з результатом до операції з  $18,85 \pm 1,15$  до  $18,91 \pm 2,15$  на 0,37%, на 3 добу став менше -  $17,26 \pm 1,69$  на 9,67%, та зменшився на 5 добу на 12,04% ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, коагуляційна ланка системи гемокоагуляції у хворих 1 групи на 5 добу терапії зберігає виражену активацію, що достовірно відрізняє її стан від показників до операції, порівнюючи з 3, а особливо - 1 добою лікування. Агрегація тромбоцитів теж достовірно посилена у порівнянні з результатами до операції і має достовірні відмінності у порівнянні з показниками 3 та 1 доби.

Це свідчить про тяжкість процесів, що відбуваються у системі РАСК. Патогенетична інтенсивна терапія (що також включає гемоділюцію, проведення реологічної та антикоагулянтної терапії) призводить до достовірного позитивного ефекту лікування у коагуляційній ланці системи РАСК на фоні збереження патологічно високих НПТЕГ показників

згортання, достовірної позитивної динаміки у агрегації тромбоцитів та у фібринолітичній системі.

Після оперативного втручання у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок 1 групи динаміка стану системи гемостазу за даними НПТЕГ була позитивна. Згідно з цими даними стан системи гемостазу у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок 1 групи після операції характеризується помірними змінами гемокоагуляційного потенціалу у всіх його складових компонентах.

У первинній ланці гемостазу зберігаються порушення агрегації тромбоцитів.

Усі перелічені достовірні зміни у судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу (збільшення амплітуди, інтенсивності агрегації та скорочення її часу) вказують на посилення та пришвидшення агрегації тромбоцитів у хворих 1 групи з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок після операції у порівнянні з показниками до операції.

#### **4.2 Застосування ривароксабану 10 мг у якості тромбопрофілактики у хворих із переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок**

Друга група хворих отримувала тромбопрофілактику за допомогою ривароксабану по 10 мг перорально на добу 7 діб після оперативного втручання, початок здійснювався через 12 годин після операції, разом з ідентичними у 1 групі хворих механічними методами профілактики.

У другій групі зміни в стані тромбоцитарно-судинного, коагуляційного компоненту системи гемостазу та фібринолізу в післяопераційному періоді проявлялися у вигляді помірної гіперкоагуляції, тенденція до зростання виникла з 3 до 5 доби.

НПТЕГ проводилася після операцій металоостеосинтезу довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок в 1, 3, 5 добу лікування. Динаміка результатів дослідження тромбоеластограми представлена в таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

Динаміка стану системи гемостазу у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок у другій групі (n=30)

Показники	Норма	Результати перед операцією	Результати дослідження після операції		
			1 доба після операції	3 доба після операції	5 доба після операції
A0	222,25±15,33	223,8±14,09	232,91±12,09	267,44±15,13*	301,87±14,77*
R(t1)	2,36±0,34	2,48±0,29	2,21±0,31*	1,92±0,32*	1,73±0,25*
ІКК	84,30±10,91	85,8±9,87	85,72±9,72	98,46±10,13*	105,35±12,67*
КТА	15,22±3,46	14,9±2,51	16,12±3,01*	17,53±2,87*	19,81±3,12*
ЧЗК(t3)	8,42±1,68	8,9±1,05	8,21±1,34*	8,09±1,04*	6,73±1,35*
ІКД	21,15±3,70	25,09±3,11	20,12±2,37*	22,09±2,89*	23,29±3,56*
ІПС	14,45±1,45	24,55±1,98	15,11±1,05*	16,17±1,11*	18,87±1,43*
МА	525,45±70,50	572,7±43,15	582,41±35,42*	610,47±32,81*	644,94±49,01*
ІРЛЗ	16,45±1,40	16,85±1,07	15,97±2,12	15,02±2,02	14,79±1,92

Примітка. \*- відмінності результатів достовірні (p<0,05).

У другій групі на 1 добу у хворих відзначалася нормокоагуляція та виявлене статистично достовірне відхилення (p<0,05) від показників до операції у сторону помірної гіперкоагуляції на 3 та 5 добу: 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.

Початковий показник агрегатного стану крові А0 на 1 добу після операції в порівнянні з доопераційним показником при нормі 222,25±15,33 змінився з 223,8±14,09 до 232,91±12,09 на 4,1%, на 3 добу достовірно збільшився до 267,44±15,13 на 19,63% в порівнянні з результатом до операції, на 5 добу достовірно підвищився до 301,87±14,77 на 35,13% у порівнянні з показником до операції (p<0,05). Час контактної фази коагуляції R(t1) був скорочений на

1 добу при нормі  $2,36 \pm 0,34$  у порівнянні з доопераційним результатом з  $2,48 \pm 0,29$  до  $2,21 \pm 0,31$  на 11,44%, на 3 добу відмічалось зменшення до  $1,92 \pm 0,32$  на 23,73% у порівнянні з результатом до операції, на 5 добу в порівнянні з нормальним показником було відзначено зниження до  $1,73 \pm 0,25$  на 31,78% ( $p < 0,05$ ). Показник ІКК у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок на 1 добу в порівнянні з результатом до операції при нормі  $84,30 \pm 10,91$  зменшився з  $85,8 \pm 9,87$  до  $85,72 \pm 9,72$  на 0,1%, на 3 добу в порівнянні з показником до операції збільшився до  $98,46 \pm 10,13$  на 15,02%, на 5 добу лікування показник склав  $105,35 \pm 12,67$ , що достовірно вище доопераційного показника на 23,19% ( $p < 0,05$ ).

Показник КТА при нормі  $15,22 \pm 3,46$  у хворих на 1 добу лікування в порівнянні з результатом до операції збільшився з  $14,9 \pm 2,51$  до  $16,12 \pm 3,01$  на 8,02%, на 3 добу в порівнянні з показником до операції збільшився до  $17,53 \pm 2,87$  на 17,28%, на 5 добу лікування склав  $19,81 \pm 3,12$ , що достовірно вище доопераційного показника – на 32,26% ( $p < 0,05$ ).

Показник ЧЗК(t3) при нормальному значенні  $8,42 \pm 1,68$  був укорочений на 1 добу у порівнянні з результатом до операції з  $8,9 \pm 1,05$  до  $8,21 \pm 1,34$  на 8,2%, на 3 добу відмічалось зменшення до  $8,09 \pm 1,04$  на 9,62%, на 5 добу в порівнянні з результатом до операції відзначено зниження до  $6,73 \pm 1,35$  на 25,77% ( $p < 0,05$ ). Показник ІКД у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок на 1 добу в порівнянні з доопераційним результатом при нормі  $21,15 \pm 3,70$  зменшився з  $25,09 \pm 3,11$  до  $20,12 \pm 2,37$  на 23,5%, на 3 добу в порівнянні зменшився до  $22,09 \pm 2,89$  на 14,18%, на 5 добу лікування показник склав  $23,29 \pm 3,56$ , що достовірно менше показника до операції на 8,51% ( $p < 0,05$ ).

Показник ІПЗ при нормальному результаті  $14,45 \pm 1,45$  зменшився на 65,33% з  $24,55 \pm 1,98$  до  $15,11 \pm 1,05$  на 1 добу після операції в порівнянні з доопераційним результатом, на 3 добу достовірно зменшився до  $16,17 \pm 1,11$  на 57,99% в порівнянні з результатом до операції, на 5 добу достовірно

зменшився до  $18,87 \pm 1,43$  на  $39,31\%$  ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з показником до операції.

Максимальна щільність згустку МА у хворих на 1 добу лікування в порівнянні з результатом до операції при нормі  $525,45 \pm 70,50$  збільшилася з  $572,7 \pm 43,15$  до  $582,41 \pm 35,42$  на  $1,85\%$ , на 3 добу в порівнянні з доопераційним результатом збільшилася до  $610,47 \pm 62,81$  на  $7,19\%$ , на 5 добу лікування склала  $644,94 \pm 49,01$ , що достовірно вище показника до операції на  $13,75\%$  ( $p < 0,05$ ).

Відмінності у коагуляційній ланці гемостазу за методикою НПТЕГ між 5; 3 та 1 добою лікування в порівнянні з показниками до операції другої групи хворих є достовірними.

Це вказує на зменшення порушень до 5 доби лікування у коагуляційній ланці системи РАСК цієї групи хворих, помірну динаміку до покращення на фоні збереження достовірних відхилень в бік гіперкоагуляції. На 5 добу лікування в порівнянні з 1 добою лікування другої групи хворих зберігається пригнічення фібринолітичної активності у порівнянні з показником норми та тенденція до її нормалізації порівняно з величиною 1 доби.

Так, показник ІРЛЗ в порівнянні з показником до операції при нормальному результаті  $16,45 \pm 1,40$  на 1 добу після операції змінився з  $16,85 \pm 1,07$  до  $15,97 \pm 2,12$  на  $5,35\%$ , в порівнянні з результатом до операції на 3 добу став менше до  $15,02 \pm 2,02$  на  $11,13\%$ , та став нижче на 5 добу на  $12,52\%$  ( $p < 0,05$ ).

#### **4.3 Застосування ривароксабану 15 мг у якості тромбопрофілактики у хворих із переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок**

У третій групі хворих проводилась тромбопрофілактика за допомогою ривароксабану по 15 мг перорально на добу 7 діб після оперативного

втручання та починалась через 12 годин після операції, разом із ідентичними 1 і 2 груп хворих механічних методів профілактики.

НПТЕГ у третій групі також проводилась на 1; 3; 5 добу післяопераційного періоду та оцінювалася динаміка змін показників системи гемостазу (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Динаміка стану системи гемостазу у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок у третій групі (n=30)

Показники	Норма	Результати перед операцією	Результати дослідження після операції		
			1 доба після операції	3 доба після операції	5 доба після операції
A0	222,25±15,33	229,65±15,2	215,17±16,29 <sup>#</sup>	195,48±13,09 <sup>#</sup>	203,67±15,13 <sup>#</sup>
R(t1)	2,36±0,34	2,61±0,4	2,69±0,19 <sup>#</sup>	3,12±0,17 <sup>#</sup>	2,94±0,29 <sup>#</sup>
ІКК	84,30±10,91	86,35±10,2	81,41±9,23 <sup>#</sup>	78,14±10,02 <sup>#</sup>	80,09±10,35 <sup>#</sup>
КТА	15,22±3,46	15,07±2,38	14,39±2,46 <sup>#</sup>	12,60±2,71 <sup>#</sup>	13,84±2,87 <sup>#</sup>
ЧЗК(t3)	8,42±1,68	9,05±1,3	9,02±1,18 <sup>#</sup>	9,34±1,90 <sup>#</sup>	8,64±1,72 <sup>#</sup>
ІКД	21,15±3,70	23,07±3,9	20,31±3,59 <sup>#</sup>	20,49±3,17 <sup>#</sup>	19,38±2,89 <sup>#</sup>
ІІЗ	14,45±1,45	21,75±2,2	13,72±0,39 <sup>#</sup>	14,92±0,98 <sup>#</sup>	13,23±1,11 <sup>#</sup>
МА	525,45±70,5	569,04±41,9	496,34±29,69 <sup>#</sup>	504,72±63,92 <sup>#</sup>	495,64±62,81 <sup>#</sup>
ІРЛЗ	16,45±1,40	16,08±1,9	15,27±1,39 <sup>#</sup>	14,95±1,77 <sup>#</sup>	16,31±1,92 <sup>#</sup>

Примітка. # - відмінності між нормою та результатами достовірні (p<0,05).

У третій групі виявлено статистично достовірне (p<0,05) відхилення від норми показників у сторону помірної гіпокоагуляції на 1; 3; 5 добу післяопераційного періоду: показники, які характеризують гемокоагуляційний потенціал крові КТА, ЧЗК, ІКД, ІІЗ, МА та показники А0, R(t1) та ІКК, які характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів, а також показника, який відповідає за зміни фібринолітичної системи крові.

Тромбоеластограма характеризується наявністю тенденції до помірної гіпокоагуляції в третій групі за рахунок зменшення активності і судинно-тромбоцитарної, і прокоагулянтної ланки гемостазу, а також відхиленням від норми показника, що характеризує фібринолітичну активність у третій групі хворих. Початковий показник агрегатного стану крові А0 на 1 добу після операції при нормі 222,25±15,33 в порівнянні з результатом перед



оперативним втручанням знизився з  $229,65 \pm 15,2$  до  $215,17 \pm 16,29$  на 6,52%, на 3 добу достовірно зменшився до  $195,48 \pm 13,09$  на 15,38% в порівнянні з показником до операції, на 5 добу достовірно знизився до  $203,67 \pm 15,13$  на 11,69% у порівнянні з доопераційним показником ( $p < 0,05$ ). Час контактної фази коагуляції  $R(t1)$  був подовжений на 1 добу у порівнянні з результатом до операції при нормі  $2,36 \pm 0,34$  з  $2,61 \pm 0,4$  до  $2,69 \pm 0,19$  на 3,39%, на 3 добу відбувалося збільшення до  $3,12 \pm 0,17$  на 21,61% у порівнянні з доопераційним результатом, на 5 добу в порівнянні з показником до операції було відзначено збільшення до  $2,94 \pm 0,29$  на 13,98% ( $p < 0,05$ ). Показник ІКК при нормальному значенні  $84,30 \pm 10,91$  у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок на 1 добу в порівнянні з доопераційним показником знизився з  $86,35 \pm 10,2$  до  $81,41 \pm 9,23$  на 5,86%, на 3 добу в порівнянні з результатом до операції зменшився до  $78,14 \pm 10,02$  на 9,74%, на 5 добу лікування показник склав  $80,09 \pm 10,35$ , що достовірно нижче показника до оперативного втручання на 7,43% ( $p < 0,05$ ). Показник КТА у хворих на 1 добу лікування при нормі  $15,22 \pm 3,46$  в порівнянні з результатом до операції змінився з  $15,07 \pm 2,38$  до  $14,39 \pm 2,46$  на 4,47%, на 3 добу в порівнянні з показником до операції зменшився до  $12,60 \pm 2,71$  на 16,22%, на 5 добу лікування склав  $13,84 \pm 2,87$ , що достовірно нижче передопераційного показника – на 8,08% ( $p < 0,05$ ). Показник ЧЗК( $t3$ ) при нормі  $8,42 \pm 1,68$  був подовжений на 1 добу у порівнянні з передопераційним результатом з  $9,05 \pm 1,3$  до  $9,02 \pm 1,18$  на 0,36%, на 3 добу відмічалось збільшення до  $9,34 \pm 1,90$  на 3,44% у порівнянні з результатом до операції, на 5 добу в порівнянні з показником до операції було відзначено зменшення до  $8,64 \pm 1,72$  на 4,87% ( $p < 0,05$ ). Показник ІКД при нормі  $21,15 \pm 3,70$  у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок на 1 добу в порівнянні з передопераційним показником знизився з  $23,07 \pm 3,9$  до  $20,31 \pm 0,49$  на 13,05%, на 3 добу в порівнянні з показником до операції зменшився до  $20,49 \pm 3,17$  на 12,2%, на 5 добу лікування показник склав

19,38±2,89, що достовірно нижче передопераційного показника на 17,45% ( $p<0,05$ ). Показник ІПЗ скоротився на 55,57% з 21,75±2,2 до 13,72±0,39 в порівнянні з показником до операції при нормі 14,45±1,45, на 3 добу достовірно зменшився до 14,92±0,98 на 47,27% в порівнянні показником до операції, на 5 добу достовірно зменшився до 13,23±1,11 на 58,96% у порівнянні з доопераційним результатом ( $p<0,05$ ). Максимальна щільність згустку МА у хворих на 1 добу лікування в порівнянні з результатом до операції при нормі 525,45±70,50 знизилася з 569,04±41,9 до 496,34±29,69 на 13,84%, на 3 добу в порівнянні з результатом перед оперативним втручанням зменшилася до 504,72±63,92 на 12,24%, на 5 добу лікування склала 495,64±62,81, що достовірно нижче передопераційного показника – на 13,97% ( $p<0,05$ ). Показник ІРЛЗ в порівнянні з показником перед операцією при нормі 16,45±1,40 на 1 добу після оперативного втручання зменшився з 16,08±1,9 до 15,27±1,39 на 4,92%, у порівнянні з результатом до операції на 3 добу став менше до 14,95±1,77 на 6,87%, та став вище на 5 добу на відміну від показника до операції на 1,4% ( $p<0,05$ ).

#### **4.4 Порівняльна характеристика показників системи гемостазу між групами дослідження на 1; 3 та 5 добу післяопераційного періоду**

Проводилося дослідження та оцінка даних тромбоеластограми, коагулограм, кількості тромбоцитів, час згортання крові в першу добу, третю та п'яту добу після оперативного втручання.

Показник часу згортання крові в першу добу післяопераційного періоду при нормальному значенні 9,5±3,5 в 1 групі склав 10,2±1,6, що в порівнянні з 2 групою при результаті 9,4±0,5 більше на 8,42%, та в порівнянні з 3 групою при значенні 9,2±0,8 більше на 10,53%, та показник 2 групи більше в порівнянні з результатом 3 групи на 2,11%.

Кількість тромбоцитів в 1 групі хворих складає  $234,1 \pm 35,1$  при нормальному значенні  $250 \pm 70$ , показник 2 групи при результаті  $254,3 \pm 41,2$  відрізняється від показника 1 групи на 8,12% та на 1,24% при результаті  $251,2 \pm 23,1$  в 3 групі, результат 1 і 3 груп відрізняється на 6,84%.

Протромбіновий індекс при нормальному значенні  $92,5 \pm 12,5$  в 1 групі складає  $82,5 \pm 1,5$  та в 2 групі -  $88,1 \pm 1,3$ , що вище показника 1 групи на 6,05%, результат 3 групи  $89,5 \pm 1,5$ , що вище показника 1 групи на 7,57% та вище показника 2 групи на 1,51%.

Таблиця 4.4.1

Показники системи гемостазу на 1 добу післяопераційного періоду  
в групах дослідження

Показники	Показники норми	1 доба дослідження		
		Група 1 (n=30)	Група 2 (n=30)	Група 3 (n=30)
Час згортання крові, хв.	$9,5 \pm 3,5$	$10,2 \pm 1,6$	$9,4 \pm 0,5$	$9,2 \pm 0,8$
Кількість тромбоцитів, тис	$250 \pm 70$	$234,1 \pm 35,1$	$254,3 \pm 41,2$	$251,2 \pm 23,1$
Протромбіновий індекс, %	$92,5 \pm 12,5$	$82,5 \pm 1,5$	$88,1 \pm 1,3^*$	$89,5 \pm 1,5$
Загальний фібриноген, г/л	$3 \pm 1$	$3,8 \pm 0,22$	$2,8 \pm 0,5$	$3,1 \pm 0,7$
A0, відн. од.	$222,25 \pm 15,33$	$193,23 \pm 11,45^*$	$232,91 \pm 12,09^*$	$215,17 \pm 16,29$
R(t1), хв.	$2,36 \pm 0,3$	$3,09 \pm 0,27^*$	$2,21 \pm 0,31^*$	$2,69 \pm 0,19^*$
ІКК, відн.од.	$84,30 \pm 10,91$	$72,68 \pm 9,53^*$	$85,72 \pm 9,72^*$	$81,41 \pm 9,23$
КТА, відн. од.	$15,22 \pm 3,46$	$12,14 \pm 2,18^*$	$16,12 \pm 3,01^*$	$14,39 \pm 2,46$
ЧЗК(t3), хв.	$8,42 \pm 1,68$	$9,21 \pm 1,29^*$	$8,21 \pm 1,34$	$9,02 \pm 1,18$
ІКД, відн.од.	$21,15 \pm 3,70$	$17,20 \pm 3,16^*$	$20,12 \pm 2,37$	$20,31 \pm 3,59$
ІПЗ, відн.од.	$14,45 \pm 1,45$	$12,01 \pm 1,82^*$	$15,11 \pm 1,05^*$	$13,72 \pm 0,39$
МА, відн.од.	$525,45 \pm 70,5$	$447,51 \pm 37,26^*$	$582,41 \pm 35,42^*$	$496,34 \pm 29,69^*$
ІРЛЗ, відн. од.	$16,45 \pm 1,40$	$18,91 \pm 2,15^*$	$15,97 \pm 2,12^*$	$15,27 \pm 1,39$

Примітка. \*- відмінності достовірні в порівнянні між групами ( $p < 0,05$ )

Рівень загального фібриногену в нормі складає  $3 \pm 1$ , показник 1 групи  $3,8 \pm 0,22$  менше показника 2 групи на 33,33% при результаті  $2,8 \pm 0,5$ ,

результат 3 групи  $3,1 \pm 0,7$ , що менше показника 1 групи на 23,33% та більше показника 2 групи на 10%.

Початковий показник агрегатного стану крові А0 на 1 добу після операції при нормі  $222,25 \pm 15,33$  в 1 групі складає  $193,23 \pm 11,45$ , в 2 групі складає  $232,91 \pm 12,09$ , що достовірно вище ніж в 1 групі на 17,85%, в 3 групі складає  $215,17 \pm 16,29$ , що достовірно більше ніж в 1 групі на 9,87% та менше показника другої групи на 7,98%.

Час контактної фази коагуляції R(t1) при нормі  $2,36 \pm 0,34$  був менше на 37,29% в порівнянні з показником 1 групи з  $3,09 \pm 0,27$  до  $2,21 \pm 0,31$  в другій групі, в 3 групі відзначалося зменшення до  $2,69 \pm 0,19$  на 16,95% у порівнянні з результатом 1 групи, та збільшення на 20,34% в порівнянні з результатом 2 групи.

Показник ІКК у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок при значенні нормального показника  $84,30 \pm 10,91$  на 1 добу в 1 групі менше на 15,47% в порівнянні результатів 2 групи з  $72,68 \pm 9,53$  до  $85,72 \pm 9,72$ , в 3 групі в порівнянні з результатів з 1 групою відмічається збільшення до  $81,41 \pm 9,23$  на 10,36%, та зменшення на 5,11% в порівнянні з 2 групою.

Показник КТА у хворих на 1 добу лікування при нормі  $15,22 \pm 3,46$  в 1 групі в порівнянні з показником 2 групи змінився з  $12,14 \pm 2,18$  до  $16,12 \pm 3,01$  на 26,15%, в 3 групі результат  $14,39 \pm 2,46$  в порівнянні з показником 1 групи більше на 14,78% та в порівнянні з 2 групою менше на 11,37%.

ЧЗК(t3) при нормальному показнику  $8,42 \pm 1,68$  був більше на 1 добу у 1 групі в порівнянні з результатом 2 групи з  $9,21 \pm 1,29$  до  $8,21 \pm 1,34$  на 11,88%, в 3 групі показник склав  $9,02 \pm 1,18$ , який менше показника 1 групи на 2,26% та більше показника 2 групи на 9,62%. Показник ІКД при нормі  $21,15 \pm 3,70$  у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок на 1 добу в порівнянні 1 групи (показник склав  $17,20 \pm 3,16$ ) та 2 групи (показник склав  $20,12 \pm 2,37$ ) відмічалось зростання значення на 13,81%, в 3 групі результат

складає  $20,31 \pm 3,59$  в порівнянні з показником 1 групи це більше на 14,7%, а в порівнянні з 2 групою більше на 0,9%.

Показник ІПЗ при нормі  $14,45 \pm 1,45$  збільшений на 21,45% з  $12,01 \pm 1,82$  до  $15,11 \pm 1,05$  на 1 добу після операції в порівнянні 1 та 2 груп, в 3 групі показник склав  $13,72 \pm 0,39$ , що більше ніж в 1 групі на 11,83% та менше показника 2 групи на 9,62%.

Максимальна щільність згустку МА при нормальному результаті  $525,45 \pm 70,50$  у хворих 1 групи на 1 добу лікування в порівнянні з 2 групою результат змінився з  $447,51 \pm 37,26$  до  $582,41 \pm 35,42$  на 25,67%, в 3 групі показник склав  $496,34 \pm 29,69$ , який в порівнянні з результатом 1 групи більше на 9,29% та менше показника 2 групи на 16,38%.

Показник ІРЛЗ при нормі  $16,45 \pm 1,40$  в 1 групі склав  $18,91 \pm 2,15$  та в 2 групі склав  $15,97 \pm 2,12$ , що менше ніж в першій групі на 17,87%, в 3 групі став менше -  $15,27 \pm 1,39$  на 22,13% ніж в 1 групі, та на 4,26% в порівнянні з другою групою.

Таким чином, на першу добу післяопераційного лікування у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок нами було відмічено в першій групі гіпокоагуляцію, в другій групі – нормокоагуляцію, а в третій групі – помірну гіпокоагуляцію.

Показник часу згортання крові на третю добу післяопераційного періоду при нормальному значенні  $9,5 \pm 3,5$  в 1 групі склав  $11,4 \pm 1,1$ , що в порівнянні з 2 групою при результаті  $9,6 \pm 0,9$  більше на 18,94%, та в порівнянні з 3 групою при значенні  $9,7 \pm 0,8$  більше на 17,9%, та показник 2 групи менше в порівнянні з результатом 3 групи на 1,05%.

Кількість тромбоцитів в 1 групі хворих складає  $214,5 \pm 22,6$  при нормальному значенні  $250 \pm 70$ , показник 2 групи при результаті  $239,1 \pm 32,4$  відрізняється від показника 1 групи на 9,84% та на 7,48% при результаті  $257,8 \pm 20,2$  в 3 групі, результат 1 і 3 груп відрізняється на 17,32%.

Протромбіновий індекс при нормальному значенні  $92,5 \pm 12,5$  в 1 групі складає  $81,6 \pm 2,3$  та в 2 групі  $-84,2 \pm 1,8$ , що вище показника 1 групи на 2,81%, результат 3 групи  $86,2 \pm 1,7$ , що вище показника 1 групи на 4,97% та вище показника 2 групи на 2,16%.

Рівень загального фібриногену в нормі складає  $3 \pm 1$ , показник 1 групи  $3,3 \pm 0,34$  більше показника 2 групи на 10% при результаті  $3,0 \pm 0,42$ , результат 3 групи  $3,2 \pm 0,33$ , що менше показника 1 групи на 3,34% та більше показника 2 групи на 6,67%.

Таблиця 4.4 2

Показники системи гемостазу на 3 добу тромбoproфілактики в  
післяопераційному періоді

Показники	Показники норми	3 доба дослідження		
		Група 1 (n=30)	Група 2 (n=30)	Група 3 (n=30)
Час згортання крові, хв.	$9,5 \pm 3,5$	$11,4 \pm 1,1$	$9,6 \pm 0,9$	$9,7 \pm 0,8$
Кількість тромбоцитів, тис	$250 \pm 70$	$214,5 \pm 22,6$	$239,1 \pm 32,4$	$257,8 \pm 20,2$
Протромбіновий індекс, %	$92,5 \pm 12,5$	$81,6 \pm 2,3$	$84,2 \pm 1,8$	$86,2 \pm 1,7$
Загальний фібриноген, г/л	$3 \pm 1$	$3,3 \pm 0,34$	$3,0 \pm 0,42$	$3,2 \pm 0,33$
A0, відн. од.	$222,25 \pm 15,33$	$276,43 \pm 12,71^*$	$267,44 \pm 15,13^*$	$195,48 \pm 13,09^*$
R(t1), хв.	$2,36 \pm 0,34$	$2,12 \pm 0,33^*$	$1,92 \pm 0,32^*$	$3,12 \pm 0,17^*$
ІКК, відн.од.	$84,30 \pm 10,91$	$114,97 \pm 8,89^*$	$98,46 \pm 10,13^*$	$78,14 \pm 10,02$
КТА, відн. од.	$15,22 \pm 3,46$	$21,34 \pm 2,91^*$	$17,53 \pm 2,87$	$12,60 \pm 2,71$
ЧЗК(t3), хв.	$8,42 \pm 1,68$	$7,54 \pm 1,62$	$8,09 \pm 1,04$	$9,34 \pm 1,90$
ІКД, відн.од.	$21,15 \pm 3,70$	$29,37 \pm 3,82^*$	$22,09 \pm 2,89^*$	$20,49 \pm 3,17^*$
ІПЗ, відн.од.	$14,45 \pm 1,45$	$20,12 \pm 1,41^*$	$16,17 \pm 1,11^*$	$14,92 \pm 0,98$
МА, відн.од.	$525,45 \pm 70,50$	$673,65 \pm 45,34^*$	$610,47 \pm 62,81^*$	$504,72 \pm 63,92$
ІРЛЗ, відн. од.	$16,45 \pm 1,40$	$17,26 \pm 1,69^*$	$15,02 \pm 2,02$	$14,95 \pm 1,77$

Примітка. \*- відмінності достовірні в порівнянні між групами ( $p < 0,05$ )

Початковий показник агрегатного стану крові А0 на 3 добу після операції при нормі  $222,25 \pm 15,33$  в 1 групі складає  $276,43 \pm 12,71$ , в 2 групі складає  $267,44 \pm 15,13$ , що достовірно нижче ніж в 1 групі на 4,05%, в 3 групі складає  $195,48 \pm 13,09$ , що достовірно нижче ніж в 1 групі на 36,42% та менше показника другої групи на 32,38%. Час контактної фази коагуляції R(t1) при нормі  $2,36 \pm 0,34$  був менше на 8,47% в порівнянні з показником 1 групи з  $2,12 \pm 0,33$  до  $1,92 \pm 0,32$  в другій групі, в 3 групі відзначалося збільшення до  $3,12 \pm 0,17$  на 42,37% у порівнянні з результатом 1 групи, та збільшення на 50,85% в порівнянні з результатом 2 групи. Показник ІКК у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок при значенні нормального показника  $84,30 \pm 10,91$  на 1 добу в 1 групі більше на 19,59% в порівнянні результатів 2 групи з  $114,97 \pm 8,89$  до  $98,46 \pm 10,13$ , в 3 групі в порівнянні з результатів з 1 групою відмічається зменшення до  $78,14 \pm 10,02$  на 43,69%, та зменшення на 24,1% в порівнянні з 2 групою. Показник КТА у хворих на 3 добу лікування при нормі  $15,22 \pm 3,46$  в 1 групі в порівнянні з показником 2 групи змінився з  $21,34 \pm 2,91$  до  $17,53 \pm 2,87$  на 25,03%, в 3 групі результат  $12,60 \pm 2,71$  в порівнянні з показником 1 групи менше на 57,42% та в порівнянні з 2 групою менше на 32,39%. ЧЗК(t3) при нормальному показнику  $8,42 \pm 1,68$  був менше на 1 добу у 1 групі в порівнянні з результатом 2 групи з  $7,54 \pm 1,62$  до  $8,09 \pm 1,04$  на 6,53%, в 3 групі показник склав  $9,34 \pm 1,90$ , який більше показника 1 групи на 21,38% та більше показника 2 групи на 14,85%. Показник ІКД при нормі  $21,15 \pm 3,70$  у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок на 3 добу в порівнянні 1 групи (показник склав  $29,37 \pm 3,82$ ) та 2 групи (показник склав  $22,09 \pm 2,89$ ) відмічалось зменшення значення на 34,42%, в 3 групі результат складає  $20,49 \pm 3,17$  в порівнянні з показником 1 групи це менше на 41,99%, а в порівнянні з 2 групою менше на 7,57%. Показник ІПЗ при нормі  $14,45 \pm 1,45$  зменшений на 27,34% з  $20,12 \pm 1,41$  до  $16,17 \pm 1,11$  на 1 добу після операції в порівнянні 1 та 2 груп, в 3 групі показник склав  $14,92 \pm 0,98$ , що менше ніж в

1 групі на 35,97% та менше показника 2 групи на 8,65%. Максимальна щільність згустку МА при нормальному результаті  $525,45 \pm 70,50$  у хворих 1 групи на 3 добу лікування в порівнянні з 2 групою результат змінився з  $673,65 \pm 45,34$  до  $610,47 \pm 62,81$  на 12,02%, в 3 групі показник склав  $504,72 \pm 63,92$ , який в порівнянні з результатом 1 групи менше на 32,15% та менше показника 2 групи на 20,12%. Показник ІРЛЗ при нормі  $16,45 \pm 1,40$  в 1 групі склав  $17,26 \pm 1,69$  та в 2 групі склав  $15,02 \pm 2,02$ , що менше ніж в першій групі на 13,62%, в 3 групі став менше -  $14,95 \pm 1,77$  на 14,04% ніж в 1 групі, та на 0,43% в порівнянні з другою групою. На третю добу після операцій металоостеосинтезу у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок в першій групі спостерігалась гіперкоагуляція, в другій групі – помірна гіперкоагуляція, в третій групі – помірна гіпокоагуляція.

Таблиця 4.4.3

Показники системи гемостазу на 5 добу тромбопрофілактики в  
післяопераційному періоді

Показники	Показники норми	5 доба дослідження		
		Група 1 (n=30)	Група 2 (n=30)	Група 3 (n=30)
Час згортання крові, хв.	$9,5 \pm 3,5$	$10,5 \pm 0,8$	$9,3 \pm 0,7$	$9,4 \pm 0,9$
Кількість тромбоцитів, тис	$250 \pm 70$	$200,2 \pm 42,4$	$225,3 \pm 41,2$	$245,2 \pm 36,4$
Протромбіновий індекс, %	$92,5 \pm 12,5$	$80,2 \pm 0,9^*$	$83,0 \pm 0,7$	$85,5 \pm 1,5$
Загальний фібриноген, г/л	$3 \pm 1$	$2,7 \pm 0,6$	$3,1 \pm 0,7$	$3,4 \pm 0,4$
А0, відн. од.	$222,25 \pm 15,33$	$340,47 \pm 21,42^*$	$301,87 \pm 14,77^*$	$203,67 \pm 15,13^*$
R(t1), хв.	$2,36 \pm 0,34$	$1,93 \pm 0,21^*$	$1,73 \pm 0,25^*$	$2,94 \pm 0,29^*$
ІКК, відн.од.	$84,30 \pm 10,91$	$125,62 \pm 10,68^*$	$105,35 \pm 12,67^*$	$80,09 \pm 10,35$
КТА, відн. од.	$15,22 \pm 3,46$	$25,48 \pm 2,39^*$	$19,81 \pm 3,12^*$	$13,84 \pm 2,87^*$
ЧЗК(t3), хв.	$8,42 \pm 1,68$	$6,47 \pm 0,34^*$	$6,73 \pm 1,35$	$8,64 \pm 1,72^*$
ІКД, відн.од.	$21,15 \pm 3,7$	$31,02 \pm 0,71^*$	$23,29 \pm 3,56^*$	$19,38 \pm 2,89^*$
ІПЗ, відн.од.	$14,45 \pm 1,45$	$18,39 \pm 0,54$	$18,87 \pm 1,43$	$13,23 \pm 1,11^*$



МА, відн.од.	525,45±70,5	762,79±44,28*	644,94±49,01*	495,64±62,81*
ІРЛЗ, відн. од.	16,45±1,4	16,87±1,48	14,79±1,92	16,31±1,92

Примітка. \*- відмінності достовірні в порівнянні між групами ( $p < 0,05$ )

Показник часу згортання крові на п'яту добу післяопераційного періоду при нормальному значенні  $9,5 \pm 3,5$  в 1 групі склав  $10,5 \pm 0,8$ , що в порівнянні з 2 групою при результаті  $9,3 \pm 0,7$  більше на 12,63%, та в порівнянні з 3 групою при значенні  $9,4 \pm 0,9$  більше на 11,58%, та показник 2 групи менше в порівнянні з результатом 3 групи на 1,05%. Кількість тромбоцитів в 1 групі хворих складає  $200,2 \pm 42,4$  при нормальному значенні  $250 \pm 70$ , показник 2 групи при результаті  $225,3 \pm 41,2$  відрізняється від показника 1 групи на 10,01% та на 7,98% при результаті  $245,2 \pm 36,4$  в 3 групі, результат 1 і 3 груп відрізняється на 17,95%. Протромбіновий індекс при нормальному значенні  $92,5 \pm 12,5$  в 1 групі складає  $80,2 \pm 0,9$  та в 2 групі  $-83,0 \pm 0,7$ , що вище показника 1 групи на 3,03%, результат 3 групи  $85,5 \pm 1,5$ , що вище показника 1 групи на 5,73% та вище показника 2 групи на 2,7%. Рівень загального фібриногену в нормі складає  $3 \pm 1$ , показник 1 групи  $2,7 \pm 0,6$  менше показника 2 групи на 13,33% при результаті  $3,1 \pm 0,7$ , результат 3 групи  $3,4 \pm 0,4$ , що більше показника 1 групи на 23,33% та більше показника 2 групи на 10%.

Початковий показник агрегатного стану крові А0 на 5 добу після операції при нормі  $222,25 \pm 15,33$  в 1 групі складає  $340,47 \pm 21,42$ , в 2 групі складає  $301,87 \pm 14,77$ , що достовірно нижче ніж в 1 групі на 17,37%, в 3 групі складає  $203,67 \pm 15,13$ , що достовірно менше ніж в 1 групі на 61,55% та менше показника другої групи на 44,19%. Час контактної фази коагуляції R(t1) при нормі  $2,36 \pm 0,34$  був менше на 8,48% в порівнянні з показником 1 групи з  $1,93 \pm 0,21$  до  $1,73 \pm 0,25$  в другій групі, в 3 групі відзначалося збільшення до  $2,94 \pm 0,29$  на 42,8% у порівнянні з результатом 1 групи, та збільшення на 51,27% в порівнянні з результатом 2 групи. Показник ІКК у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок при значенні нормальному показника  $84,30 \pm 10,91$  на 5 добу в 1 групі більше на 24,04% в

порівнянні результатів 2 групи з  $125,62 \pm 10,68$  до  $105,35 \pm 12,67$ , в 3 групі в порівнянні з результатів з 1 групою відмічається зменшення до  $80,09 \pm 10,35$  на 54,01%, та зменшення на 29,96% в порівнянні з 2 групою. Показник КТА у хворих на 5 добу лікування при нормі  $15,22 \pm 3,46$  в 1 групі в порівнянні з показником 2 групи змінився з  $25,48 \pm 2,39$  до  $19,81 \pm 3,12$  на 37,25%, в 3 групі результат  $13,84 \pm 2,87$  в порівнянні з показником 1 групи менше на 76,47% та в порівнянні з 2 групою менше на 39,22%. ЧЗК(t3) при нормальному показнику  $8,42 \pm 1,68$  був менше на 5 добу у 1 групі в порівнянні з результатом 2 групи з  $6,47 \pm 0,34$  до  $6,73 \pm 1,35$  на 3,09%, в 3 групі показник склав  $8,64 \pm 1,72$ , який більше показника 1 групи на 25,77% та більше показника 2 групи на 22,68%. Показник ІКД при нормі  $21,15 \pm 3,70$  у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок на 5 добу в порівнянні 1 групи (показник склав  $31,02 \pm 0,71$ ) та 2 групи (показник склав  $23,29 \pm 3,56$ ) відмічалось зниження значення на 36,55%, в 3 групі результат складає  $19,38 \pm 2,89$  в порівнянні з показником 1 групи це менше на 55,04%, а в порівнянні з 2 групою менше на 18,49%. Показник ПЗ при нормі  $14,45 \pm 1,45$  збільшений на 3,32% з  $18,39 \pm 0,54$  до  $18,87 \pm 1,43$  на 5 добу після операції в порівнянні 1 та 2 груп, в 3 групі показник склав  $13,23 \pm 1,11$ , що менше ніж в 1 групі на 35,71% та менше показника 2 групи на 39,03%. Максимальна щільність згустку МА при нормальному результаті  $525,45 \pm 70,50$  у хворих 1 групи на 5 добу лікування в порівнянні з 2 групою результат змінився з  $762,79 \pm 44,28$  до  $644,94 \pm 49,01$  на 22,43%, в 3 групі показник склав  $495,64 \pm 62,81$ , який в порівнянні з результатом 1 групи менше на 50,84% та менше показника 2 групи на 28,41%. Показник ІРЛЗ при нормі  $16,45 \pm 1,40$  в 1 групі склав  $16,87 \pm 1,48$  та в 2 групі склав  $14,79 \pm 1,92$ , що менше ніж в першій групі на 12,64%, в 3 групі став менше -  $16,31 \pm 1,92$  на 2,68% ніж в 1 групі, та на 9,24% в порівнянні з другою групою. На п'яту добу післяопераційного лікування у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок можна побачити в першій групі гіперкоагуляцію, в

другій групі – помірну гіперкоагуляцію, а в третій групі – помірну гіпокоагуляцію.

Таким чином, порівняльний аналіз показників тромбоеластограми під час антикоагулянтної профілактики на 1; 3; 5 добу засвідчив наступне. На 3-5 добу післяопераційного періоду спостерігалися найбільші порушення компонентів системи гемостазу у пацієнтів в першій групі.

Інтенсивність контактної фази коагуляції - показник, що характеризує інтенсивність протромбіназної активності, агрегаційну активність тромбоцитів. Гіперагрегація, яка відмічалась до операції, також продовжується й на 1; 3; 5 добу після операції в усіх групах хворих та має тенденцію до зменшення в період з 1 по 5 доби в усіх групах хворих та достовірно групи між собою не відрізняються (рис. 4.4.1).

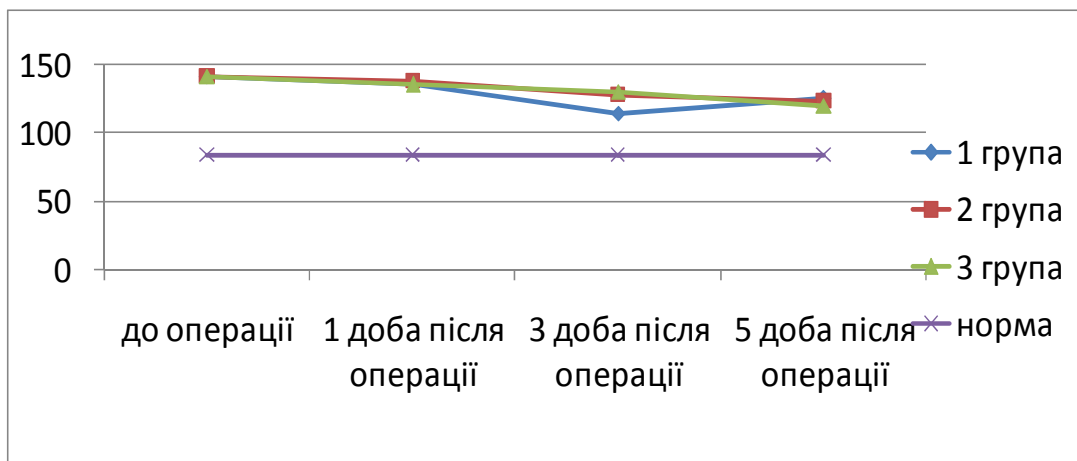


Рисунок 4.4.1. ІКК - інтенсивність контактної фази коагуляції.

Показник коагуляційної ланки системи гемостазу - характеризує швидкість наростання тромбіноутворення, інтенсивність протеолітичного етапу утворення згустку. В усіх хворих до операції відмічався зсув у бік гіперкоагуляційних змін.

На 1 добу: в 1 групі – відмічалась помірна гіпокоагуляція, зниження показника менше на 20% в порівнянні з нормальним результатом; 2 групі – виявлено нормокоагуляцію, збільшення результату на 6% порівняно з

нормою; в 3 групі – відмічена нормокоагуляція, зменшення на 6% порівняно з результатом норми.

На 3 добу після операції: в 1 групі – спостерігалась гіперкоагуляція, показник був більше норми на 40%; в 2 групі – визначена помірна гіперкоагуляція, спостерігалось зростання показника на 15% в порівнянні нормою; в 3 групі - виявлялась помірна гіпокоагуляція, зниження на 17% порівняно з нормою.

На 5 добу : в 1 групі - виявлялась гіперкоагуляція, зростання на 67% порівняно з нормальним результатом; в 2 групі На 5 добу – помірна гіперкоагуляція, показник збільшився на 30% порівняно з нормою; в 3 групі – спостерігалась помірна гіпокоагуляція, зменшення на 9% від показника норми (рис. 4.4.2).

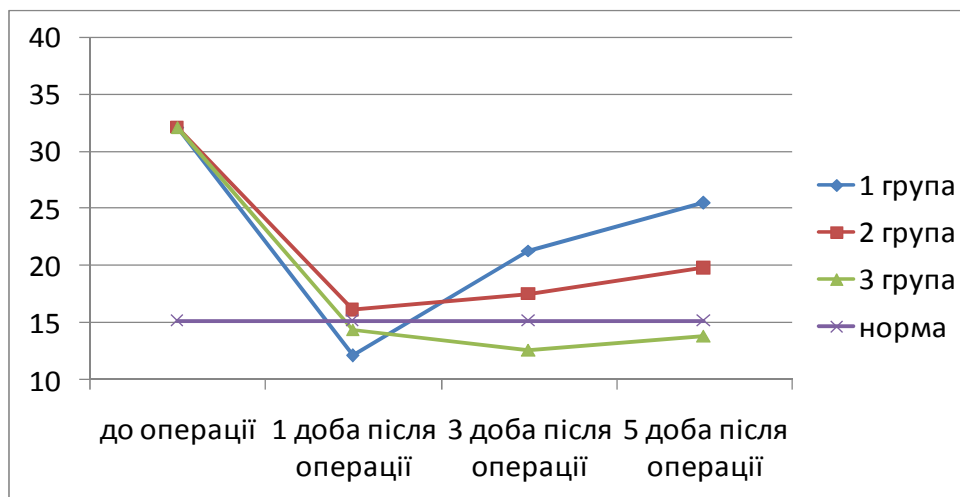


Рис. 4.4.2 КТА - константа тромбінової активності

Показник інтенсивності ретракції та лізису згустку, - характеризує спонтанний лізис згустку. Відображає інтенсивність безперервного процесу гемокоагуляції, стан плазмінової активності, кількість структурованого в згусток плазміногену, ступінь лабільності активаторів плазміногену. Перед операцією спостерігалось значне посилення фібринолізу, яке зберігалось в післяопераційному періоді та мало тенденцію до нормалізації на 5 добу, достовірно між собою групи не відрізнялись (рис. 4.4.3).

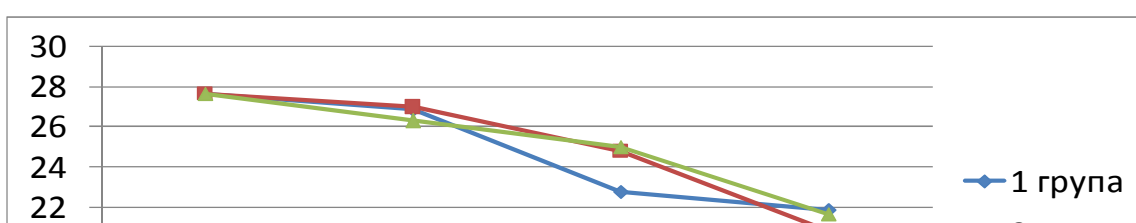


Рисунок 4.4.3 ІРЛЗ - інтенсивність ретракції та лізису згустку

1. Грічушенко І. С. Профілактика тромбоемболічних ускладнень під час операцій металоостеосинтезу у хворих із переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок / К. П. Кірпічнікова, Ю. В. Кукурудзяк, І. С. Грічушенко, М. В. Левицький // Досягнення біології та медицини. – 2012. – № 1(19). – С. 5 – 7.
2. Грічушенко І. С. Профілактика тромбогеморагічних ускладнень після операцій у хворих із переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок / І. С. Грічушенко // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2013. – № 1. – С. 48 – 51.
3. Грічушенко І. С. Система гемостазу під час проведення операцій металоостеосинтезу при переломах довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок / І. С. Грічушенко // Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія. – 2015. – № 1 (5). – С. 66 – 72.
4. Грічушенко І. С. Зміни системи гемостазу у потерпілих при переломі довгих кісток нижніх кінцівок / О. О. Тарабрін, І. С. Грічушенко // Клінічна хірургія. – 2015. – № 9 (877). – С. 65 – 68.



## РОЗДІЛ 5. ЗАКЛЮЧНА ЧАСТИНА

У регуляції системи агрегатного стану крові існують великі резервні можливості, які дозволяють на протязі тривалого часу компенсувати розлади різних ланок системи гемостазу, підтримуючи гемокоагуляційні показники в межах нормальних. Так як досі не існує орієнтиру, на який можна надійно покладатися при оцінці потенціальної загрози виникнення тромбоемболічних ускладнень у досліджених хворих, для виявлення резервних можливостей системи РАСК ми запропонували використання нових методів діагностики в лікувальній практиці.

В основу діагностики стану тромбонебезпеки нами був покладений комплексний аналіз функціонального стану системи РАСК, який здійснювався за даними гемокоагуляційних тестів у пробі венозної крові.

У даній роботі показано можливість використання в дослідженні системи РАСК хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок методу, - функціональної проби, яка здійснювалася наступним чином: проводилася 5-хв.илинна локальна гіпоксія верхньої кінцівки з інтервалом у 20-30 хв.илин. Стан системи гемостазу оцінювали за допомогою даних, які були отримані при проведенні НПТЕГ та біохімічних тестів (коагулограми).

Виконання функціональної проби в контрольній групі дозволило виявити особливості реакції тромбоцитарно-судинного, коагуляційного та фібринолітичного компонентів гемостазу, характерні для практично здорових людей, а саме: зниження агрегації тромбоцитів, гіпокоагуляційним зсувом на тлі пригнічення тромбінової активності прокоагулянтної ланки гемостазу, посилення фібринолітичної ланки гемостазу. Такий тип реакції

системи РАСК можна розцінити як компенсаторний у результаті впливу тест-подразника.

У хворих із переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок також було проведене дослідження системи гемостазу в передопераційному періоді.

Оцінюючи результати тромбоеластограми після проведення проби у хворих, відзначено хронометричну гіперкоагуляцію, обумовлену активацією I-III фаз згортання (протромбіно-тромбіно-фібриноутворення) за відсутності змін первинного гемостазу та фібринолітичної активності. Такий тип реакції системи регуляції згортання ми розцінювали як декомпенсований, а пацієнтів – тробонебезпечними.

У передопераційному періоді було виявлено, що всі пацієнти груп з переломами мають стан гіперкоагуляції ще до проведення функціональної проби (посилені спонтанна агрегація тромбоцитів, активація протромбіно-тромбіноутворення, пригнічення фібринолітичної активності), а сама проба посилює гіперкоагуляцію.

Таким чином модельований стан передтромбозу у світлі концепції Вірхова за допомогою даної функціональної проби показав, що всі хворі знаходилися в стані тробонебезпеки та потребували корекції тромбоемболічних порушень на всіх етапах лікування.

На інтраопераційному етапі всім хв.орим з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок проводили дослідження периферичної гемодинаміки (АТсист, АТдіаст, АТсер, ПТ, ЧСС); пульсоксиметрію при різних видах анестезіологічного забезпечення.

Оперативне втручання нами було умовно розподілене на декілька етапів для зручного аналізу змін периферичної гемодинаміки: I-й етап – ввідний, II-й етап – хірургічний доступ, III-й етап – остеосинтез за допомогою обраної металоконструкції, IV-й етап – ушивання рани.



З метою профілактики тромбоеморагічних ускладнень в усіх хворих використовувалися механічні методи профілактики, низькомолекулярні та пероральні гепарини.

Механічні методи охоплювали ранню активізацію хворого в міру можливостей: дихальну гімнастику та імітацію ходіння в межах ліжка здоровою кінцівкою в повному обсязі рухів. Також усі хворі даної групи дотримувалися відповідного водного режиму та відповідної дієти з виключенням продуктів з речовинами, які сприяють активізації згортання крові (наприклад, шпінату), та включенням продуктів, які мають речовини з протизгортаючими властивостями, наприклад, містять природні кумарини (темно-сині сливи, малина, суниця) та ін.

З метою виявлення найбільш раціональної програми профілактики в даній роботі проводилося дослідження впливу антикоагулянтів (у першій групі хворих тромбопрофілактика проводилася за допомогою еноксапарину в дозі 0,5 мг/кг на добу, у другій групі застосовувався ривароксабан – 10 мг на добу, у третій групі – ривароксабан – по 15 мг на добу) на систему гемостазу в післяопераційному періоді на 1; 3; 5 добу у 90 хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок.

Проводилося дослідження та оцінка даних тромбоеластограми, коагулограм, кількості тромбоцитів, час згортання крові, антикоагулянтної профілактики на 1; 3 та на 5 добу. В якості вихідних показників використовувалися дані обстеження системи гемостазу за першу добу післяопераційного періоду.

Порівняльний аналіз показників тромбоеластограми під час антикоагулянтної профілактики на 1; 3; 5 добу засвідчив наступне. На 3-5 добу післяопераційного періоду спостерігалися найбільші порушення компонентів системи гемостазу у пацієнтів з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок в першій групі.

Слід вважати невірною думку, що зниження імовірності тромбоемболічних ускладнень можна досягнути лише ранньою діагностикою стану тромбонебезпеки та його корекцією. Вагомими факторами слід уважати також передопераційну підготовку, адекватну тривалість оперативного втручання, оптимальне анестезіологічне забезпечення, високу якість післяопераційного знеболювання, терапію супутніх захв.орювань, швидке відновлення активації хворих після операції та багато інших.

На практиці проблема корекції тромбоемболічних ускладнень завжди залишиться актуальною та складною у травматологічних хворих під пильною увагою спеціалістів різного профілю.

## ВИСНОВКИ

1. За даними багатьох авторів у хірургічних хворих вірогідність фатальної ТЕЛА досягає 0,8% та підвищується до 7% у хворих з переломами стегна. У хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок ризик виникнення тромбозу вен стегна досягає 20% та ТЕЛА до 10%. При відсутності профілактики у травматологічних хворих протязі 7-14 діб ТГВ досягає 80% випадків, до 50% виявляється клінічно. За даними літератури, якість профілактики та лікування ТЕУ у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок залишається незадовільною. У дисертації представлено обґрунтування та запропоноване нове рішення наукової та практичної задачі – підвищення ефективності лікування хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок шляхом уточнення механізмів формування порушень гемостазу на тлі застосування різних антикоагулянтів.
2. Була проведена оцінка початкового стану та резервних можливостей системи гемостазу у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок, що надійшли до стаціонару. Виявлено, що в усіх групах хворих із переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок до операції достовірно виявлено гіперкоагуляція та посилення фібринолізу в порівнянні з нормою. Пік гемокоагуляційних порушень у пацієнтів після операції металоостеосинтезу спостерігається на 3 - 5 добу та виявляється на тромбоеластограмі.
3. В групі хворих, які отримували еноксапарин натрію по 0,5 мг/кг спостерігались наступні зміни: на 1 добу відмічалась гіпокоагуляція,

- на 3 та 5 добу відмічалась гіперкоагуляція; при проведенні ультрасонографії на 5 добу після операції було виявлено 36,67 % випадків ТГВ гомілки; крововтрата в середньому склала  $525,3 \pm 44,8$  мл.
4. У групі хворих, яка отримувала ривароксабан по 10 мг на добу, виявлена нормокоагуляція на 1 добу після операції, на 3 та 5 добу - помірна гіперкоагуляція; при ультрасонографії виявлено 30 % випадків тромбозів глибоких вен гомілки; крововтрата в середньому склала  $408,2 \pm 37,9$  мл.
5. У групі хворих, які отримували ривароксабан по 15 мг на добу, спостерігалась помірна гіпокоагуляція; при проведенні ультрасонографії було виявлено 10 % випадків ТГВ гомілки; крововтрата в середньому склала  $424,5 \pm 34,2$  мл.
6. Комплексна профілактика ТГУ у хворих з переломами довгих трубчастих кісток шляхом застосування механічних методів у поєднанні з ривароксабаном по 15 мг на добу дозволило достовірно ( $p < 0,05$ ) знизити на 20% в порівнянні з 2 групою та на 26,67% з 1 групою частоту виникнення ТГВ за відсутності достовірних даних збільшення інтраопераційної крововтрати.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендовано використовувати метод НПТЕГ за допомогою аналізатора реологічних властивостей крові для моніторингу стану системи гемостазу для раннього виявлення тромбогеморагічних порушень на всіх етапах лікування хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок.

2. Профілактику ТГУ рекомендовано проводити ривароксабаном по 15 мг на добу вже з моменту надходження хворого до лікувального закладу та продовжуватися після виписки хворого додому, включаючи методи загального, специфічного та неспецифічного характеру.

3. З метою визначення резервних можливостей системи гемостазу та прогнозування ризику виникнення ТГУ у хворих з переломами довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок до оперативного втручання рекомендовано проводити пробу з двократною локальною гіпоксією, яка досягається шляхом оклюзії артеріальних і венозних судин верхньої кінцівки протягом 5-6 хв. з проміжком 20-25 хв. Показники гемостазу реєструються до і після проведення проби.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Анкин Л.Н. Отсроченный внутренний остеосинтез при лечении огнестрельных переломов / Анкин Л.Н., Анкин Н.Л. // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2012. - №2. – С. 114-118.
2. Анкін М.Л. Особливості лікування переломів вертлюгової западини / Анкін М.Л. // Український журнал екстремальної медицини. – 2013. - №1. – С. 26-29.
3. Замятин М.Н. Антитромботические препараты и кровотечения / Замятин М.Н. Замятин // Лекции СЕЕА. – Москва – 2012. – С. 28-34.
4. Бабун Д.В. Порушення антеградного кровообігу у хворих із переломами довгих кісток нижніх кінцівок після перенесеного металоостеосинтезу накісними пластинами / Бабун Д.В., Жук П.М., Мазур В.П. // Травма. – 2014. - №1 (том 15). - С. 12-17.
5. Барамя Н.Н. Опыт работы отделения политравмы // Клінічна хірургія.- 2012.- №6.- С.58-61.
6. Березка М.І. Хірургічна концепція лікування множинних та поєднаних переломів кісток кінцівок / Березка М.І. та ін. // Вісник ортопедії, травматології та протезування.- 2011.- № 4.- С.55-58.
7. Бокарев И.Н. Венозный тромбоземболизм и тромбоземболия легочной артерии / Бокарев И.Н., Попова Л.В. // 2-е пересмотр. изд., Москва: МИА, 2013. - С. 472-507.
8. Бокарев И.Н. Что такое тромбофилии сегодня? / Бокарев И.Н., Попова Л.В. - Клиническая медицина. – - 2013. - №12. - С.4 - 9.

9. Борис Р.М., Марценюк В.П. Інформаційна система лабораторної діагностики політраум // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я. - 2013. - №2. - С. 44-49.
10. Великая О.Е. Профилактика венозного тромбоемболизма у больных хронической обструктивной болезнью легких / Великая О.Е., Провоторов В.М., Мартышова О.С. // Клиническая медицина. - 2011. - Том 89. - №6. - С. 4-8
11. Венозний тромбоемболізм: діагностика, лікування, профілактика. Міждисциплінарні клінічні рекомендації. — Київ, 2011. — 63 с.
12. Волкова Ю.В. Дифференцированный подход к профилактике тромбоемболических осложнений у больных с травматической болезнью / Хижняк А.А., Волкова Ю.В. // Травма. – 2011. - Т.12. - №1. - С.9-15.
13. Волкова Ю.В. Сравнительный анализ препаратов для профилактики стрессового повреждения желудочно-кишечного тракта в комплексе интенсивной терапии травматической болезни у пациентов с политравмой. / Ю. В. Волкова, А. А. Хижняк // Медицина неотложных состояний. - 2011. - №6. - С. 58-64.
14. Волошенюк А.Н. Организация и оказание помощи при сочетанной травме на догоспитальном этапе в результате дорожно-транспортных происшествий / Волошенюк А.Н. и соавт. // Экстренная медицина. - 2012.- №2.- С.43-49.
15. Герасименко С.І. Диференційований підхід до застосування остеосинтезу переломів кісток нижніх кінцівок при політраумі / Герасименко С.І., Байчук Б.П., Піонтковський В.К. // Клінічна хірургія. - 2013.- №10.- С.67-71.
16. Голдовський Б.М. Оптимізація інфузійної терапії у постраждалих на політрауму в умовах дошпитального етапу / Голдовський Б.М. та ін. // Сучасні медичні технології. - 2011. - №2. - С.39-43.

17. Голка Г.Г. Анализ оперативного лечения переломов дистального отдела бедренной кости / Голка Г.Г. и др. // Вісник ортопедії, травматології та протезування. - 2011. - №1. - С.36-40.
18. Головач І.Ю. Остеопороз хребта: ефективність ібандронової кислоти в лікуванні та попередженні вертебральних переломаїв/ Головач І.Ю. // Боль. Суставы. Позвоночник. - 2013. - №2. - С.43-50.
19. Грачев С.Ю. Основные принципы оказания помощи на догоспитальном этапе пострадавшим с сочетанной травмой / Грачев С.Ю. и др. // Экстренная медицина. - 2012.- №2. - С.49-56.
20. Гриценко С.Н. Современная интенсивная терапия массивной кровопотери. // Материалы конференции: “Актуальные вопросы анестезии и интенсивной терапии”. - 2015 - г. Бердянск.
21. Гриценко С.Н. Интенсивная терапия политравмы. // Материалы конференции: “Актуальные вопросы анестезии и интенсивной терапии”. - 2015 - г. Бердянск.
22. Гук Ю.М. Патологічна ламкість кісток: медикаментозна корекція стану кісткової тканини та хірургічна корекція деформації кісток / Гук Ю.М. та ін. // Боль. Суставы. Позвоночник. - 2012. - №2. - С.24-20.
23. Дедух Н.В. Использование обогащенной тромбоцитами плазмы при травмах опорно-двигательного аппарата и их последствия / Дедух Н. В. и соавт. // Таврический медико-биологический вестник. – 2011. – Т.14. - №4ч.1(56). – С. 51-53.
24. Дерябин И.И. Травматическая болезнь / Дерябин И.И., Насонкин О.С. // – Л.: Медицина, Ленинград, 1987. – с. 301.
25. Діагностика, профілактика та корекція стану тромбонебезпеки при ендопротезуванні кульшового суглобу / Кірпічнікова К.А. // Автореферат дисертації кандидата медичних наук. – Дніпропетровськ - 2007.



26. Дудко О.Г. Остеосинтез переломів кісток полімерними конструкціями, що розсмоктуються (огляд літератури)/ Дудко О.Г. // Вісник ортопедії, травматології та протезування. - 2011. - №1. - С.80-85.
27. Єхалов В.В. Профілактика тромбозу глибоких вен після операцій на кістках нижніх кінцівок / Єхалов В.В. // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2012. - № 1-д. – С. 153-156.
28. Журакулов Ш.А. Дифференциальный подход к хирургическому лечению переломов проксимального отдела плечевой кости / Журакулов Ш.А., Кадыров М.Ф. //Ортопедия, травматология и протезирование. - 2011.- №2. - С.81-86.
29. Завада Н.В. Опыт оказания помощи пациентам с сочетанными повреждениями в условиях многопрофильной больницы / Завада Н.В. и др. // Экстренная медицина. - 2012.- №1.- С.31-41.
30. Заруцький В.М. Інфузійні лікарські засоби в лікуванні політравми / Заруцький В.М. та ін. //Український хіміотерапевтичний журнал.- 2012. - №3. - С.31-37.
31. Зильбер А.П. Клиническая физиология в анестезиологии и реаниматологии. / Зильбер А.П // – М.: Медицина, 1984., с. 480.
32. Ивченко Д.В. Опыт лечения переломов вертельной области / Ивченко Д.В. и др. // Український журнал екстремальної медицини. - 2011. - №4.- С.75-78.
33. Корячкин В.А. Интенсивная терапия угрожающих состояний / Корячкин В.А., Страшнов А.А. // –СПб., 2002. – С.202-204.
34. Инфузионная терапия и парентеральное питание в хирургии: монография / Бойко В.В. и др. // 2-е изд. - Харьков: СИМ, 2011. – 148 с.
35. Израелян Л.А. Тромбоэластография как метод предоперационного скрининга состояния системы гемостаза у нейрохирургических больных / Израелян Л.А. и др. // Анестезиология и реаниматология. – 2009. - №3. – С. 24-30.

36. Канзюба А.И. Критерии оценки нарушения стабильности тазобедренного сустава при переломах вертлужной впадины / Канзюба А.И., Шамова Т.А. // Ортопедия, травматология и протезирование. 2012. - №1. - С.44-47.
37. Кириенко А.И. Как проводят профилактику венозных тромбоэмболических осложнений в хирургических стационарах по итогам проекта "Территория безопасности" / Кириенко А.И. и др. // Флебология. - 2011. - Том 5, №4. - С. 10-13.
38. Кичин В.В. Некоторые аспекты организации транспортировки острадавших с тяжелой сочетанной травмой / Кичин В.В. и др. // Медицина неотложных состояний. - 2011. - №7-8. - С.116-119.
39. Кобеляцкий Ю.Ю. Интенсивная терапия политравмы с позиций современных международных рекомендаций / Кобеляцкий Ю.Ю. и др. // Медицина неотложных состояний. - 2013. - №7. - С.9-15.
40. Козлов В.К. Современные представления об огнестрельных переломах конечностей: патогенетическое обоснование поиска новых направлений и технологий лечения раненых / Козлов В.К., Чилилов А.М., Ахмедов Б.А. // Український журнал екстремальної медицини. - 2012. - №4. - С.19-32.
41. Корж Н.А. Использование дабигатрана этетаксилата для профилактики тромбоэмболических осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава / Корж Н.А. и др. // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2012. - №4. – С. 12-16.
42. Костів С.Я. Попередження ТЕЛА при післяопераційних тромбозах у системі нижньої порожнистої вени / Костів С.Я. та ін. // Хірургія . – 2014. - №4 (26-27). – С. 11-15.
43. Коструб О.О. Остеосинтез множинних переломів стегнової кістки / Коструб О.О. та ін. // Вісник ортопедії, травматології та протезування.- 2011. - №1. - С.78-79.

44. Кривенко С.М. Реабілітація хворих із високоенергетичною множинною травмою довгих кісток нижніх кінцівок / Кривенко С.М. та ін. // Ортопедия, травматология и протезирование. - 2013. - №4. – С. 41–44.
45. Кривенко С.Н. Лечение скелетных повреждений при высокоэнергетической травме / Кривенко С.Н., Гребенюк А.М., Попов С.В. // Травма. – 2014. - №2. - С.117-120.
46. Крись-Пугач А.П. Еволюція металоконструкцій в ортопедичній хірургії недосконалого остеогенезу / Крись-Пугач А.П. та ін. // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2014. - №4. – С. 28-31.
47. Крись-Пугач А.П. Сучасний погляд на перебіг патологічної ламкості кісток / Крись-Пугач А.П. та ін. // Вісник ортопедії, травматології та протезування. - 2011. - №4.- С.4-9.
48. Кушниренко В.С. Организационные аспекты оказания помощи при сочетанной травме на раннем госпитальном этапе / Кушниренко В.С. и др. // Экстренная медицина. - 2012. - №2. - С.12-20.
49. Лазаренко Ю.В. Можливості в оперативному лікуванні хворих з закритими переломами дистального відділу стегнової кістки / Лазаренко Ю. В. // Таврический медико-биологический вестник. – 2011. – Т.14. - №4ч.1(56). – С. 109-111.
50. Лакша А.М. Вплив методів транспортної іммобілізації на результати лікування постраждалих з переломами довгих кісток / Лакша А. М. // Таврический медико-биологический вестник. – 2011 – Т.14. - №4ч.1(56). – С. 112-116.
51. Литовченко В.О. Профілактика жирової емболії у постраждалих з тяжкою травмою / Литовченко В.О. та ін. // Ортопедия, травматология и протезирование. - 2012. -№ 2. - С. 84-87.
52. Лиходій В.В. Принципи надання допомоги постраждалим із вогнепальними пораненнями, особливості лікування вогнепальної

- скелетної травми / Лиходій В.В. // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2014. - №4. – С. 24-27.
53. Льовкін О.А. Сучасні принципи невідкладної допомоги при політравмі / Льовкін О.А. та ін. // Медицина неотложных состояний. - 2012. - №6. - С.55-59.
54. Матвійчук Б.О. Політравма: адаптаційно-стресорна реакція та больовий синдром, особливості медикаментної терапії / Матвійчук Б.О., Квіт А.Д. // Український журнал хірургії. - 2012. - № 1. - С.39-44.
55. Минасов Т.Б. Дабигатран – новый подход к профилактике тромбоэмболических осложнений / Минасов Т.Б. и др. // Травматология и ортопедия России. - 2011. - № 3. - С. 80-83.
56. Мироманов А.М. Значение показателей микроциркуляции и компонентов сосудистого тонуса в диагностике тромбоэмболических осложнений у больных с переломами длинных трубчатых костей / Мироманов И.А. и др. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. - №4 (80), Часть1. – С. 127-132.
57. Морган Дж. Эдвард, Мэгид С. Михаил. Клиническая анестезиология. Издательство «Бином». – Москва – 2003.
58. Піотрович С.М. Профілактика венозних тромбоемболічних ускладнень у хворих з післяопераційною вентральною грижею та супутньою варикозною хв.оробою / Піотрович С.М., Смовженко В.І., Ключко І.В. // Хірургія України. - 2013. - № 3. - С. 55-58.
59. Побел А.Н. Расположение отломков при переломах Pilon и выбор способа их сопоставления и удержания / Побел А.Н., Труфанов И.И., Гацак В.С. // Ортопедия, травматология и протезирование. - 2011. - №3. - С.111-116.
60. Поворознюк В.В. Информативность различных моделей FRAX в оценке риска остеопоротических переломов у женщин Украины / Поворознюк В.В., Григорьева Н.В. // Боль. Суставы. Позвоночник. - 2013. - №2. - С.32-43.

61. Попсуйшапка О.К. Клініко-морфологічні стадії процесу зрощення відламків кістки / Попсуйшапка О.К., Літвішко В.О., Ашукіна Н.О. // Ортопедия, травматология и протезирование. - 2015. - № 1. – С. 10-14.
62. Регионарная анестезия: Самое необходимое в анестезиологии / Рафмелл Д.П., Нил Д.М., Вискоуми К.М.; Пер. с англ.; Под общ. ред. Зильбера А.П., Мальцева В.В. 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 272с.: ил. С. 212-214.
63. Ринденко В.Г. Симпозіум "Загальні принципи лікування відкритих та вогнепальних пошкоджень" / Ринденко В.Г., Ринденко С.В., Феськов О.Е. // Медицина неотложных состояний. - 2011. - 6. - С.148-156.
64. Рожко В. І. Тромбоемболія легеневої артерії / Рожко В. І. та ін. // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – Київ – 2012. - № 1-д. – С. 424-425.
- 65.Руководство по клинической анестезиологии / Под ред. Полларда Б.: Пер. с англ.; Под общ. ред. Колотилова Л.В., Мальцева В.В. // М.: МЕДпресс-информ, 2006. – С. 775.
66. Русин В.І. Венозна гемодинаміка в умовах гострого варикотромбофлебиту великої підшкірної вени / Русин В.І. та ін. // Хірургія України. – 2014. – №2 (25). – С. 19-23.
67. Русин В.І. Прямі методи парціальної оклюзії нижньої порожнистої вени / Русин В.І. та ін. // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». — 2012. — № 2(44). — С. 106–111.
68. Сабадош Р.В. До питання про впровадження міжнародної номенклатури венозної системи нижніх кінцівок в Україні / Сабадош Р.В., Кобза І.І. // Хірургія України. — 2012. — № 1. — С. 16–25.
69. Сабадош Р.В. Тромбози сафеностегнового та сафенопідколінного з'єднань / Сабадош Р.В. // Украинский журнал хирургии. - 2014. - 1 (24). - С. 6-10.

70. Самохін А.В. Досвід оперативного лікування переломів виростків великогомілкової кістки / Самохін А.В., Мельник І.В. // Лікарська справа.- 2012. - № 8. - С.81-84.
71. Сандер С.В. Комплексна оцінка колатерального кровообігу в нижніх кінцівках / Сандер С.В. // Серце і судини. — 2011. — № 1. — С. 71-78.
72. Страфун С.С. Неврологічні ускладнення переломів та переломовивихів у кульшовому суглобі / Страфун С.С., Гайович В.В., Гайко О.Г. // Вісник ортопедії, травматології та протезування. - 2011. - №4. - С.9-12.
73. Сумин А.Н. Непрямые антикоагулянты в профилактике тромбоэмболических осложнений у больных после инфаркта миокарда / Сумин А.Н. // Кардиология. - 2012. - Том52, №4. - С. 68-73.
74. Тарабрін О.О. Тромбонебезпечність у хірургії: діагностика, профілактика та корекція / Автореф. дис. д. мед. н. – Одеса, 1999, 42с.
75. Тарабрін О.А. Синдром жировой эмболии: диагностика, профилактика и интенсивная терапия / Тарабрін О.А., Басенко И.Л., Буднюк А.А. // Методические рекомендации, Одесса – 2009. - 28 с.
76. Тарабрін О.А. Тромбоэмболия легочной артерии. Современная концепция, базовые принципы терапии / Тарабрін О.А., Симовских А.В., Кирпичникова Е.П. // Методические рекомендации, Одесса - 2003. – 32 с.
77. Тарабрін О.А. Современные аспекты анестезиологического обеспечения и профилактика тромбогеморрагических осложнений у больных при эндопротезировании тазобедренного сустава / Тарабрін О.А. и соавт. // Методические рекомендации, Одесса – 2009. – 44 с.
78. Тарабрін О.А. Использование бемипарина в комплексной профилактике и коррекции нарушений гемокоагуляции у больных с раком тела матки на этапах хирургического лечения / Тарабрін О.А и соавт. // Здоровье женщины. – 2010. - №3(49). – С. 52-55.
79. Тарабрін О.А. Влияние гидроксипропилкрахмалов на систему гемостаза при остром деструктивном панкреатите / Тарабрін О.А., Щербаков С.С.,

- Гавриченко Д.Г. //Український журнал екстремальної медицини імені Г. О. Можаєва. – 2011. – Т. 12. - №3. – С. 106-107.
80. Тромбоэмболия малого круга кровообращения: Диагностика, лечение, эндоваскулярная хирургия, профилактика / Ханевич М.Д., Хрупкий В.И., Зубрицкий В.Ф. и др. – М.; Петрозаводск, 2003.- 400 с.
- 81.Тютрин И.И. Методика исследования и интегральной оценки реологических свойств крови (Расшифровка и интерпретация графика изменений агрегатного состояния крови). Актуальные проблемы клинических исследований агрегатного состояния крови / Тютрин И.И., Шписман М.Н., Стеценко А.И. // Томск. - 1997. – 322 с.
- 82.Тютрин И.И. Диагностика тромбгеморрагических расстройств в режиме реального времени. Возможно ли это? / Тютрин И.И. и соавт // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2012. - №1-д. – С. 510-513.
83. Тяжелов О.А. Моделювання процесів підтримки вертикальної пози / Тяжелов О.А. та ін. // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2015. - №1. – С. 17-21.
84. Фармакологическая характеристика тромболитических средств // Медицина неотложных состояний. – 2010. - №3(28). – С. 91-96.
85. Філіпенко В.А. Стан системи гемостазу у хворих на остеоартроз великих суглобів / Філіпенко В.А. та ін. // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2011. - №3. – С. 28-32.
86. Філіпенко В.А. Профилактика тромбоэмболических осложнений при эндопротезировании суставов с использованием еноксипарина / Філіпенко В.А. та ін. // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2012. - №4. – С. 8-11.
87. Фіщенко В.О. Оцінка ефективності профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень при эндопротезуванні кульшового суглоба / Фіщенко В.О., Рубленко А.М., Псюк С.С. // Травма. – 2012. - №2 (том 13). – С. 4-9.

88. Фломин Ю.В. Профилактика венозного тромбоза у лежачих больных: пропасть между наукой и практикой / Фломин Ю.В., Кожина Н.Н. // Медицина неотложных состояний. - 2008. - №3. – С. 111-116.
89. Фурман Н.В. Значение определения уровня D-димера плазмы крови для диагностики тромбоза легочной артерии / Фурман Н.В., Киселев А.Р., Довгалевский П.Я // Медицина неотложных состояний. - 2008. - №3. – С. 89-92.
90. Хижняк А.А. Профилактика и лечение тромботических осложнений в хирургической практике / Хижняк А.А. // Клиническая хирургия. – 2002. - №7. – С. 43-45.
91. Чуев П.Н. Политравма – организация медицинской помощи и алгоритм интенсивной терапии / Чуев П. Н. и др. // Методические рекомендации. – Одесса, 2002. – 36 с.
92. Шано В.П. Современный венозный тромбоз: профилактика послеоперационных тромботических осложнений / Шано В.П. соавт. // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2012. - №1-д. – С. 598-599.
93. Шейко В.Д. Интенсивная терапия неконтролируемого внутреннего кровотечения до проведения хирургического гемостаза при политравме / Чуев П. Н. и др. // Клінічна хірургія. - 2013. - №12. - С.49-52.
94. Шиффман Ф.Дж. Патология крови / Пер. с англ., М.: «Издательство БИНОМ»// - 2007 – 448 с.: ил.
95. Шищук В.Д. Алгоритм надання медичної допомоги у разі дорожньо-транспортної політравми в умовах сільської місцевості на ранньому госпітальному етапі / Шищук В.Д. // Ортопедия, травматология и протезирование. - 2011. - № 4. - С.47-50.
96. Шулуток Е.М. Контроль эффективности низкомолекулярных гепаринов / Шулуток Е.М. и соавт. // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2012. - №1-д. – С. 621-623.



97. Щелоков А.Л. Комбинированная профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у пострадавших с переломами проксимального отдела бедренной кости / Щелоков А.Л. и соавт. // Вестник травматологии и ортопедии. – 2007. - №1. – С. 16-21.
98. Эпидуральная анестезия и аналгезия / Суслов В.В. и др. // - Харьков: СИМ, 2011. – 254 с.
99. Agadzhanian V.V. Systemic inflammatory response syndrome and multiple organ dysfunction in children with polytrauma / Agadzhanian V.V., Khokhlova O.I. // Politravma. – 2012. - №4. – P. 73-81.
100. Ageno W. Prevention of in-hospital VTE: why can't we do better? / Ageno W., Dentali F. // Lancet. – 2008. – Vol. 371. – P. 361-62.
101. Aksekili M.A. The results of minimally invasive percutaneous plate osteosynthesis (MIPPO) in distal and diaphyseal tibial fractures / Aksekili M.A. et al. // Acta Orthop Traumatol Turc. - 2012. - №46(3). – P. 161-167.
102. Amin A.N. Retrospective administrative database study of the time period of venous thromboembolism risk during and following hospitalization for major orthopedic or abdominal surgery in real-world US patients / Amin A.N. et al. // Hosp Pract (Minneap). – 2011. - №39. – P. 7-17.
103. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis 9<sup>th</sup> edition: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / Chest //.– 2012. – P. 3-48.
104. Barclay L. Fondaparinux prevents venous thromboembolism better than enoxaparin/ Barclay L. // Medscape Medical News. – 2002. - №2. – P. 10-13.
105. Becattini C. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism / Becattini C. et al. // N Engl J Med. – 2012 - №366.- P. 1959-1967.
106. Bernhard M. Политравма: организация помощи на догоспитальном этапе / Bernhard M., Helm M., Grieles A. // Медицина неотложных состояний.- 2011.- № 6.- С.131-137.

107. Boutitie F. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials / Boutitie F. et al. // *Br Med J.* – 2011. - №342. – P. 3036.
108. Bruch T.P. Is point-of-care accurate for indicating thrombolysis in anticoagulated patients on oral anticoagulation treatments? / Bruch T.P. et al. // *Arq Neuropsiquiatr.* – 2014. - №72(7). - 487-489.
109. Bueno S.R. Atlas of haemostasis. – 2007. – Vol. II. – 126 p.
110. Buller H.R. Enoxaparin followed by once-weekly idrabiotaparinux versus enoxaparin plus warfarin for patients with acute symptomatic pulmonary embolism: a randomised, double-blind, double-dummy, non-inferiority trial / Buller H.R. et al. // *Lancet.* – 2012. – 379. – P. 123-129.
111. Bushnell C. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* / Bushnell C. et al. // Erratum in: *Stroke.* -2014. - №45(5). – P. 1545-1588.
112. Carrier M. Residual vein obstruction to predict the risk of recurrent venous thromboembolism in patients with deep vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis / Carrier M. et al. // *J Thromb Haemost.* – 2011. - №9. – P. 1119-1125.
113. Cavusoglu E., Lakhani M., Marmur J. D. The activated clotting time (ACT) can be used to monitor enoxaparin and dalteparin after intravenous administration / Cavusoglu E., Lakhani M., Marmur J. D. // *J. Invasive Cardiol.* – 2005. – №17(8). – P.416-421.
114. Charles A. Preventing bleeding and thromboembolic complications in atrial fibrillation patients undergoing surgery / Charles A. // *Neuro-Psiquiatr.* – 2015. - Vol.73. - №.8. – P. 22-27.

115. Christopher S. King. Moving Toward a More Ideal Anticoagulant: The Oral Direct Thrombin and Factor Xa Inhibitors / Christopher S. King et al. // *Chest*. – 2013. – 1№43(4). – P. 1106-1116.
116. Chua W. Epidemiological analysis of outcomes in 323 open tibial diaphyseal fractures: a nine-year experience / Chua W. et al. // *Singapore Med J*. – 2012. - №53(6). – P. 385-389.
117. Cohen A.T. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. The Magellan investigators / Cohen A.T. et al. // *N Engl J Med*. – 2013. - №368. – P. 513-23.
118. Cook D. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients / Cook D. et al. // *N Engl J Med*. – 2011. - №364. – P. 305-314.
119. Costin J. Reversal agents in development for the new oral anticoagulants / Costin J. et al. // *Postgrad Med*. – 2014. - №126(7). – 1C. 9-24.
120. Dentali F. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients / Dentali F. et al. // *Ann. Intern. Med*. – 2007. – Vol. 146. – P. 278-288.
121. Di Nisio M. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis / Di Nisio M. et al. // *Blood*. – 2011. – V.118. – P. 2670-2678.
122. Douketis J.D. Perioperative management of antithrombotic therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / Douketis J.D. et al. // *Chest*. – 2012. – V.141(2 Suppl). - e326S-50S.
123. Douketis J. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis / Douketis J. et al. // *Br Med J*. – 2011. – V.342. – P. 813.
124. Douma R.A. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study / Douma R.A. et al. // *Ann Intern Med*. – 2011. – V.154. – P. 709-718.

125. Duan X. Intramedullary nailing for tibial shaft fractures in adults / Duan X. et al. // *Cochrane Database Syst Rev.* 2012.
126. Eriksson B.I. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery / Eriksson B.I. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2001. - №345. – P. 1248-1304.
127. Eriksson B.I. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II\*). A randomised, double-blind, non-inferiority trial / Eriksson B.I. et al. // *Thromb Haemost* 2011. - №105. – P. 721-729.
128. Es J. The combination of four different clinical decision rules and an age-adjusted D-dimer cut-off increases the number of patients in whom acute pulmonary embolism can safely be excluded / Es J. et al. // *Thromb Haemost.* – 2012. – V.107. – P. 167-171.
129. Ferguson J. Low-molecular-weight heparins and glycoprotein IIb/IIIa antagonists in acute coronary syndromes / Ferguson J. // *J. Invasive Cardiol.* – 2004. – V.16(3). – P. 136-144.
130. Furie K.L. Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: a science advisory for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / Furie K.L. et al. // *Stroke.* – 2012. – V.43(12). – P. 3442-3453.
131. Gaebler C. Reamed versus minimally reamed nailing: a prospectively randomised study of 100 patients with closed fractures of the tibia / Gaebler C. et al. // *Injury.* – 2011. – V.42 Suppl 4: eS17-21.
132. Galliera E. Bone formation and resorption markers as diagnostic tools for bonemetastases evaluation / Galliera E. at al. // *Int. J. Biol. Markers.* – 2012. – V.27(4). - P. 395-399.
133. Garcia-Fuster M. J. Should we look for silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis? / Garcia-Fuster M. J. et al. // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2014. – №14. – P. 178.

134. Goldhaber S.Z. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients / Goldhaber S.Z. et al. // *N Engl J Med.* – 2011. – V.365. – P. 2167-2177.
135. Grigoris T. Low-molecular-weight heparins in acute coronary syndromes / Grigoris T. // *Am. J. Hematol.* – 2002. – V.69. – P. 219-222.
136. Gronich N. Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study / Gronich N., Lavi I., Rennert G. // *Can Med Ass J.* - V.183. - e1319-1325.
137. Hacking N.M. Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolus / Hacking N.M., Hellewell A., Sadler P. // *Anesthesia & intensive care medicine.* – 2006. – Vol. 7, Is. 12. – P. 449-452.
138. Healey J.S. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared to warfarin: results from the RE-LY Randomized Trial / Healey J.S. et al. // *Circulation.* – 2012. – V.126. – P. 343-348.
139. Hirsh J. Guidelines for prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery. Summary of the American College of Chest Physicians. – London: BD Decker Inc., Hamilton, 2005. – P.3.
140. Hosalkar H., Pandya N.K., Baldwin. K., 2013. Neuro-Orthopedics. In N. D. Zasler, D. I. Katz & R. D. Zafonte (Eds.), *Brain Injury Medicine* (pp. 850-872). New York, NY: Demos Medical Publishing.
141. Hull R.D. Long-term low-molecular-weight heparin and the post-thrombotic syndrome: a systematic review / Hull R.D., Liang J., Townshend G. // *Am J Med.* – 2011. – V.124. – P. 756-765.
142. Ilveskero S. Differential inhibitory affects of platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists on aggregation induced by procoagulant agonists / Ilveskero S., Lassila R. // *Thrombosis Research.* – 2006. – Vol. 117 – №3. – P. 291-298.
143. Ivanhoe C.B., Durand-Sanchez A. & Spier E.T. 2012. Acute Rehabilitation. In N. D. Zasler, D. I. Katz, & R. D. Zafonte (Eds.), *Brain Injury Medicine* (pp. 385-405). New York, NY: Demos Medical Publishing.

144. Janssen M. C. Local and systemic thrombolytic therapy for acute deep venous thrombosis / Janssen M.C. et al. // *Ned. J. Med.* – 2005. – Vol. 63, № 3. – P. 81-89.
145. Jason Chang. Can You Detect and Appropriately Treat Deep Venous Thrombosis? *Medscape.* – 2015.
146. Jick S.S. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data / Jick S.S., Hernandez R.K. // *Br Med J.* – 2011. – V.342. – P. 2151.
147. Jodi M.B. The Association of Thromboembolic Complications and Blood Group in Patients with Atrial Fibrillation / Jodi M.B. et al. // *Circulation.* – 2011. – A12072.
148. Kaatz S. Venous thromboembolism prophylaxis after hospital discharge: transition to preventive care / Kaatz S., Spyropoulos A.C. // *Hosp Pract (Minneap).* – 2011. – V.39. – P. 7-15.
149. Kakkar A.K. Low-molecular-weight heparin and mortality in acutely ill medical patients / Kakkar A.K. et al. // *N Engl J Med.* – 2011. – V.365. – P. 2463-2472.
150. Kakkar A.K. Low molecular weight heparin therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS) / Kakkar A.K. et al. // *J. clinical oncology.* – 2004. – P. 1944–1948.
151. Kakkos S.K. Can combined (mechanical and pharmacological) modalities prevent fatal VTE? / Kakkos S.K. et al. // *Int Angiol.* – 2011. – V.30. – P. 115-122.
152. Kearon C. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest

- Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / Kearon C. et al. // Chest. – 2012. – V.141. - e419S-94S.
153. Kearon C. Influence of hereditary or acquired thrombophilias on the treatment of venous thromboembolism / Kearon C. // Curr Opin Hematol. – 2012. – V.19. – P. 363-370.
154. Kernan W.N. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / Kernan W.N. et al. // American Stroke Association. Stroke. – 2014. – V.45(7). – P. 2160-2236.
155. Kim D. Effects of cortisol secreted via a 12-h infusion of adrenocorticotrophic hormone on mineral homeostasis and bone metabolism in ovariectomized cows / Kim D. et al. // Domest. Anim. Endocrinol. – 2012. – V.43 (3). – P.264-269.
156. Lederle F.A. Venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized medical patients and those with stroke: a background review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline / Lederle F.A. et al. // Ann Intern Med. – 2011. – V.155. – P. 602-615.
157. Lidegaard O. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study / Lidegaard O. et al. // Br Med J. – 2011. – V.343. – P. 6423.
158. Lumachi F. Relationship between Bone Formation Markers Bone Alkaline Phosphatase, Osteocalcin and Amino-terminal Propeptide of Type I Collagen and Bone Mineral Density in Elderly Men. Preliminary Results / Lumachi F. et al. // In Vivo. – 2012. – V.26. – P. 1041-1044.
159. Mahan C.E. Venous thromboembolism pharmacy intervention management program with an active, multifaceted approach reduces preventable venous thromboembolism and increases appropriate prophylaxis / Mahan C.E. et al. // Clin Appl Thromb Hemost. – 2012. – V.18. – P. 45-58.

160. Margaglione M. Population genetics of venous thromboembolism. A narrative review / Margaglione M., Grandone E. // *Thromb Haemost.* – 2011. – V.105. – P. 221-231.
161. Mary L.S. *Critical Care Nursing* / Mary L.S. et al. // Elsevier Health Sciences. - 2013. – P. 768.
162. McRae J. Treatment options for venous thromboembolism: lessons learnt from clinical trials / McRae J. // *Thrombosis Journal.* - 2014. – V.12. – P. 27.
163. Murali P. Diaphyseal Tibial Fractures / Murali P. et al. // *Medscape.* – 2016. – V.22. – P. 123-129.
164. Nelson-Piercy C. Tinzaparin use in pregnancy: an international, retrospective study of the safety and efficacy profile / Nelson-Piercy C. et al. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2011. – V.159. – P. 293-299.
165. Nordqvist Christian. What is deep vein thrombosis? What is DVT? // *Medical News Today*, 2013.
166. Olie V. Hormone therapy and recurrence of venous thromboembolism among postmenopausal women / Olie V. et al. // *Menopause.* – 2011. – V.18. – P. 488-493.
167. Palmowski K. Diagnosis of pulmonary embolism: conventional ventilation/perfusion SPECT is superior to the combination of perfusion SPECT and nonenhanced CT / Palmowski K. et al. // *Respiration.* – 2014. – V.88(4). – P. 291-297.
168. Pannucci C.J. Validation of the Caprini risk assessment model in plastic and reconstructive surgery patients / Pannucci C.J. et al. // *J Am Coll Surg.* – 2011. – V.212. – P. 105-112.
169. Parkin L. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database / Parkin L. et al. // *Br Med J.* – 2011. – V.342. – P. 2139.



170. Passman M.A. Validation of Venous Clinical Severity Score (VCSS) with other venous severity assessment tools from the American Venous Forum, National Venous Screening Program / Parkin L. et al. // *J Vasc Surg.* – 2011. – V.54. – P. 2S-9S.
171. Pengo V. What have we learned about antiphospholipid syndrome from patients and antiphospholipid carrier cohorts? / Pengo V. et al. // *Semin Thromb Hemost.* – 2012. – V.38. – P. 322-327.
172. Penn-Barwell J.G. Severe open tibial fractures in combat trauma: management and preliminary outcomes / Penn-Barwell J.G. et al. // *Bone Joint J.* - 2013 Jan. – V.95-B(1). – P. 101-105.
173. Peter Crosta M.A. What is pulmonary embolism? What causes pulmonary embolism? // *Medical News Today*, 2014.
174. Phelan H.A. TBI risk stratification at presentation: a prospective study of the incidence and timing of radiographic worsening in the Parkland Protocol / Phelan H.A. et al. // *J Trauma Acute Care Surg.* – 2013. - V.73(2 Suppl 1). – P. 122-127.
175. Popov V.P. Experimental in vitro validation of osteogenic properties of calcium - phosphate coatings with diverse phase composition / Popov V.P. et al. // *Politравma.* – 2012. – V.3. – P. 72-77.
176. Raps M. Sex hormone-binding globulin as a marker for the thrombotic risk of hormonal contraceptives / Raps M. et al. // *J Thromb Haemost.* – 2012. – V.10. – P. 992-997.
177. Rogers M.A. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism / Rogers M.A. et al. // *Circulation.* – 2012. – V.125. – P. 2092-2099.
178. Rossi E. In families with inherited thrombophilia the risk of venous thromboembolism is dependent on the clinical phenotype of the proband / Rossi E. et al. // *Thromb Haemost.* – 2011. – V.106. – P. 646-654.
179. Rova K. Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles

- / Rova K., Passmark H., Lindqvist P.G. // *Fertil Steril.* – 2012. – V.97. – P. 95-100.
180. Samama C.M. Extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip replacement: a comparison of low-molecular-weight heparin with oral anticoagulant / Samama C. M. et al. // *Arch. Intern. Med.* - 2002. - Vol.162. - P. 2191-2196.
181. Samama C.M. Preoperative haemostatic disorders: significance and prevention / Samama C.M. // *European J. Anest.* – 2002. – V. 18. - P. 141-143.
182. Samama C.M. Evaluation of the pharmacological properties and clinical results of the synthetic pentasaccharide (fondaparinux) / Samama C.M. // *Thrombos. Res.* – 2003. – Vol.109(1). – P. 1-11.
183. Samama C.M. Rules of hospitalization for venous thromboembolism / Samama C.M. et al. // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2006. – Vol.23. – P. 95-116.
184. Samama C.M. An update on prevention of venous thromboembolism in hospitalized acutely ill medical patients / Samama C.M., Kleber F.X. // *Thrombosis Journal.* – 2006. – Vol.4. – P. 8.
185. Serdar T. Deep Vein Thrombosis Prophylaxis in Trauma Patients / Serdar T. et al. // *Thrombosis.* – 2011. – V.50. – P. 53-73.
186. Schulman S. Dabigatran versus placebo for extended maintenance therapy of venous thromboembolism / Schulman S. et al. // Paper presented at: ISTH, 2011; Kyoto.
187. Schulman S. Dabigatran or warfarin for extended maintenance therapy of venous thromboembolism Schulman S. et al. // Paper presented at: ISTH, 2011; Kyoto.
188. Sie P. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on Perioperative Haemostasis and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis / Sie P. et al. // *Arch Cardiovasc Dis.* - 2011. - V.4(12). - P.669-676.

189. Sorensen H.T. Venous thromboembolism and the concepts of the incidence and mortality / Sorensen H.T. // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2007 Aprl. - №5(4). – P. 690-691.
190. Spyropoulos A.C. Predictive and Associative Models to Identify Hospitalized Medical Patients at Risk for Venous Thromboembolism / Spyropoulos A.C. et al. // *Chest*. - 2011. - V.140. - P. 706-714.
191. Strebel N. Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in elective hip surgery? / Strebel N., Prins M., Angelli G. // *Arch. Intern. Med.* – 2002. - V.162(13). - P. 1451-1456.
192. Tapson V.F. Antithrombotic Therapy Practices in US Hospitals in an Era of Practice Guidelines / Tapson V.F., Hyers T.M. // *Arch. Intern. Med.* - 2005. - Vol.165. - P. 1458-1464.
193. Tan M. Residual venous thrombosis as predictive factor for recurrent venous thromboembolism in patients with proximal deep vein thrombosis: a systematic review / Tan M. et al. // *Br J Haematol*. - 2011. - V.153. - P. 168-178.
194. Tara H. Fewer Complications With Subclavian Catheterization / Tara H. // *Medscape*. – 2015.
195. Tarabrin O. Haemoviscoelastography as a perioperative measure of enoxaparin anticoagulation therapy / Tarabrin O. et al. // 20th ESICM Annual Congress, Berlin, Germany – 7 - 10 October, 2007.
196. Tarabrin O. New method diagnostics disorders after surgery / Tarabrin O. et al. // – 2010.
197. Ten Cate-Hoek and Hamulyák: Postoperative thromboembolic prophylaxis in joint replacement surgery: Guidelines and daily practice. *Thrombosis Journal* 2012.
198. Vanden D. Monitoring and reversal strategies for new oral anticoagulants / Vanden D. et al. // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* - 2015. - V.13(1). - P. 95-103.
199. Vaughan-Shaw P.G.

200. Venous thromboembolism prevention in medical patients: a framework for improving practice / Vaughan-Shaw P.G., Cannon C. // *Phlebology*. - 2011. - V.26. - P. 62-68.
201. Vazquez F. Risk of venous thromboembolic disease and adequacy of prophylaxis in hospitalized patients in Argentina: a multicentric cross-sectional study / Vazquez F. et al. // *Thrombosis Journal*. - 2014. - V. 54. - P. 1223-1233.
202. Haas D. Venous Thromboembolic Disease After Total Hip and Knee Arthroplasty / Haas D. et. al. // *J. Bone Joint Surg Am*. - 2008. - V.90. - P. 2764-2780.
203. Winegar D.A. Venous thromboembolism after bariatric surgery performed by Bariatric Surgery Center of Excellence Participants: analysis of the Bariatric Outcomes Longitudinal Database / Winegar D.A. et al. // *Surg Obes Relat Dis*. - 2011. - V.7. - P. 181-188.
204. Wulf H. Epidural anesthesia and spinal hematoma / Wulf H. // *Can J Anaesth*. - 1996. - V.43. - P. 1260-1271.
205. You J.J. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / You J.J. et al. // *Chest*. - 2012. - V.141(2 Suppl): e531S-575s.
206. Yngve F.-Yt. Prevention of VTE in Orthopedic Surgery Patients // Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / Yngve F.-Yt. Et al. // *Chest*. - 2012, Feb. - V.141(2 Suppl): e278S–e325S.