

На правах рукописи

Трутнев Владислав Петрович

**УСЛОВИЯ И ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ
ТРОМБОГЕМОМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ
В ХИРУРГИИ ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ**

14.01.17 – хирургия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2010

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (г. Новосибирск)

Научный руководитель

доктор медицинских наук, профессор

Штофин Сергей Григорьевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Шутов Юрий Миронович

кандидат медицинских наук

Гатилов Андрей Владимирович

Ведущая организация: Государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Новокузнецкий институт усовершенствования врачей Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (г. Новокузнецк)

Защита состоится « ____ » _____ 2010 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.03 при Новосибирском государственном медицинском университете (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383) 222-22-86)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52)

Автореферат разослан « ____ » _____ 2010 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук

М. Н. Чеканов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Тромбогеморрагические осложнения могут развиваться при всех видах хирургической помощи, оказываемой как в специализированной клинике (Вильяминов В. Н. и соавт., 2008; Лебедев Н. В., Климов А. Е. и соавт., 2007, 2009, 2009; Липницкий Е. М., Алекберзаде А. В., 2008; Малиновский Н. Н. и соавт., 2008; Поликарпов С. А. и соавт., 2008; Самбурова Н., 2008; Старков Ю. Г. и соавт., 2008; Тахиров К. М., 2008), так и в отделении общехирургического профиля. Изучение отдельных звеньев гемостаза на современном уровне позволяет раскрыть механизмы процессов, наблюдавшихся ранее в эксперименте и клинике (Киричук В. Ф., Шапкин Ю. Г. и соавт., 2008; Шапкин Ю. Г. и соавт., 2004).

К факторам, способствующим развитию кровотечения при операциях на органах таза, относят и особенности анатомии венозной системы таза (Савельев В. Б., 2001; Суковатых Б. С. и соавт., 1992, 2008). При этом только индивидуальный подход к пациенту в выборе операции, использование современного инструментария позволяют свести к минимуму кровопотерю (Школьник М. И., Харитонов М. В., 2008).

В статистических исследованиях больших групп, оперированных на предстательной железе, указывается, что среди осложнений до 11,8 % занимают тяжелые кровотечения (Журавлев В. Н., Аверин В. В., 2006; Seretta V. et al., 2002), возникающие под эндогенным воздействием – выделение почкой фактора свертывания и фибринолиза в кровь (Сократов Н. В., 1996; Libman E., Fichten C. S., 1996) – вот моменты, объясняющие столь частое развитие нарушений в системе гемостаза после аденомэктомии. Кроме эндогенных есть и внешние факторы: стресс, сердечно-сосудистая недостаточность, интоксикация, развитие гемолиза, азотемия. В случае кровотечения возникает опасность развития ДВС-синдрома, особенно при присоединении инфекции (Hardaway R. M. et al., 2001).

Доминирование нарушений гемостаза среди других тяжелых послеоперационных осложнений Г. Т. Каиров, В. В. Игнатов и соавт. (2001) объясняют снижением резервных возможностей свертывания и суммарной литической активности крови. Диагностика нарушений резервных возможностей системы гемостаза позволяет проводить адекватную, контролируемую коррекцию выявленных расстройств в системе регуляции

агрегатного состояния крови, что способствует уменьшению тромбгеморрагических осложнений в хирургии. Тяжесть клинических проявлений синдрома ДВС при хирургическом лечении больных с хирургической патологией органов малого таза (ОМТ) обуславливают трудности лечения и зависят от фазы процесса и конкретных условий возникновения этого осложнения (Неймарк А. И. и соавт., 2002).

Трансфузия свежезамороженной плазмы (СЗП) была предложена как базисный и наиболее важный компонент терапии ДВС-синдрома (Баркаган З. С., Шойхет Я. Н., 1989; Афонин Н. И., 2000; Неймарк А. И. и соавт., 2002; Dara S. I. et al., 2005; Levi M. et al., 2006).

Таким образом, уровень тромбгеморрагических осложнений до сих пор формирует основные риски операций на тазовых органах. Причиной этой ситуации является как недостаточность представлений хирургов о механизмах системы гемостаза, так и отсутствие возможности прогнозирования и профилактики этих осложнений.

Цель исследования. Уменьшить число тромбгеморрагических осложнений у пациентов, перенесших операции на органах малого таза.

Задачи исследования:

1. Изучить изменения в сосудисто-тромбоцитарном, коагуляционном и фибринолитическом звеньях системы гемостаза у пациентов в до и послеоперационном периодах.

2. Предложить критерии для формирования группы риска по развитию тромбгеморрагических осложнений у оперированных больных.

3. Определить эффективность проведения коррекционно-заместительной терапии тромбгеморрагических нарушений после операции.

4. Дать оценку ближайших результатов хирургического лечения при использовании в послеоперационном периоде свежезамороженной плазмы и выбрать оптимальные показатели для оценки состояния системы гемостаза.

Научная новизна. Впервые доказана эффективность и достоверность сравнительной оценки изменений системы гемостаза с использованием современных унифицированных диагностических тестов у пациентов в до и после операции. Определены пороговые значения ключевых показателей этой системы, позволяющие четко разграничивать физиологические и патологические сдвиги.

Впервые на основе количественного измерения молекулярных маркеров тромбинемии: комплекса тромбин-антитромбин III, олигомеров фибрина в плазме определены пороговые значения и динамика развития тромбинемии у пациентов в до и послеоперационном периоде. Доказано, что выраженность тромбгеморрагического синдрома у данных пациентов имеет прямую корреляционную зависимость от величины показателей тромбинемии.

Впервые определен количественный уровень молекулярных маркеров активации фибринолитической системы крови: плазминогена, α_2 -антиплазмина, D-димера у пациентов в период до- и после операций на ОМТ. На основе полученных данных оптимизированы критерии проведения коррекционно-заместительной терапии, сформирован комплекс лабораторных тестов с максимальной аналитической и клинической значимостью для данной категории пациентов.

Практическая значимость. Выявление выраженной активации в сосудисто-тромбоцитарном, коагуляционном и фибринолитическом звеньях системы гемостаза у пациентов в период до и после операции на ОМТ, уточнение механизмов формирования тромбгеморрагических осложнений в данной группе больных.

Наличие корреляции изменений уровня молекулярных маркеров активации тромбоцитов, тромбинемии, фибринолиза с клиническими симптомами в период после операции на ОМТ, позволяют использовать указанные показатели в качестве диагностических и прогностических критериев возникновения тромбгеморрагических осложнений.

Данные, отражающие выраженность активации системы гемостаза после операции на ОМТ, позволили сформировать границы физиологических, пороговых и патологических сдвигов, с помощью которых можно оценить степень тяжести дисбаланса в системе гемостаза. Определение пороговых значений, их учет при назначении терапии позволяют у 97,2 % оперированных больных предотвратить развитие ДВС-синдрома.

Наиболее информативными для прогнозирования оказались молекулярные маркеры фибринолиза – плазминоген, α_2 -антиплазмин, D-димер. D-димер при изучаемой патологии имеет максимальную аналитическую и клиническую значимость в силу своей надежности. Уровень этого показателя при угрозе ДВС-синдрома увеличивается по сравнению с контролем в 3,6 раза.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У пациентов оперированных на ОМТ в послеоперационном периоде имеет место увеличение уровня молекулярных маркеров активации сосудисто-тромбоцитарного (ФВ, β -ТГ, ПФ-4), коагуляционного (ТАТ, АТ-III, протеин С, РФМК) и фибринолитического звеньев системы гемостаза (плазминоген, α_2 -антиплазмин, D-димер), степень выраженности которого прямо связана с клиническими характеристиками тяжести заболевания.

2. Наличие корреляционных связей между уровнем молекулярных маркеров активации системы гемостаза и динамикой клинических проявлений на фоне проводимой терапии позволяет осуществлять лабораторный контроль за эффективностью проводимой коррекционно-заместительной терапии.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены на 12-й научно-практической конференции врачей (г. Новосибирск, 2002), на VI-й научно-практической конференции (г. Новосибирск, 2003), на Ежегодной конференции студентов и молодых ученых «Авиценна» (г. Новосибирск, 2006), на научно-практической конференции (г. Новосибирск, 2007), на заседании проблемной комиссии по хирургии (г. Новосибирск, 2010).

Внедрение. Результаты исследования использованы в клинической практике хирургических отделений Городской клинической больницы № 25 (г. Новосибирск) и в учебном процессе на кафедре общей хирургии Новосибирского государственного медицинского университета.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них две – в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК для публикаций материалов диссертации.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 138 страницах машинописного текста, состоит из оглавления, списка терминологических сокращений, введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 12 таблицами, 24 рисунками. Список использованной литературы содержит 116 отечественных и 108 иностранных источников.

Личный вклад автора. Материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Городской клинической больницы № 25 (г. Новосибирск). Работа основана на анализе результатов хирургического лечения 206 больных с заболеваниями тазовых органов (ЗТО), из них 181 пациента с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) и 25 - с другими ЗТО (доброкачественные опухоли мочевого пузыря - 9, доброкачественные опухоли прямой кишки - 11, гидроцеле - 5). Возраст оперированных был от 57 до 85 лет.

Всем пациентам было проведено клиническое обследование, включавшее специальные, инструментальные, общеклинические лабораторные исследования. 165 пациентам с ДГПЖ при объеме предстательной железы (по данным ультразвукографии) от 60,0 см³ до 219,1 см³ была произведена чрезпузырная аденомэктомия, а 16 - при объеме менее 60,0 см³ - трансуретральная резекция предстательной железы. В группе другие ЗТО оперативное вмешательство было выполнено в объеме удаления доброкачественной опухоли или гидроцеле. Кровопотеря при операциях была от незначительной до выраженной: у 42 пациентов она составила 50 мл и менее, у 128 – 50–100 мл, у 36 – более 100 мл.

У 89 пациентов было проведено целенаправленное углубленное изучение показателей системы гемостаза. Сравнение показателей трех звеньев гемокоагуляции провели в трех группах пациентов с ДГПЖ. В 1-ю группу сравнения вошло 20 больных, которым проводились общепринятые послеоперационные лечебные мероприятия (без переливания СЗП). Вторая группа охватывала 44 пациента, которым в дополнение к основной терапии была добавлена трансфузия плазмы в суточной дозе 8–10 мл на 1 кг массы тела. Из этой группы были выделены 5 пациентов, у которых в послеоперационном периоде возникло массивное кровотечение. Этим пациентам переливание плазмы к традиционной терапии было назначено при уже начавшемся кровотечении. Сравнение показателей провели с дооперационными показателями гемостаза группы контроля (25 пациентов с невоспалительными заболеваниями тазовых органов и без диагноза ДГПЖ).

Методика обследования. Пациенты первой группы сравнения обследовались в сроки: до аденомэктомии, в 1–2-й и 7–10-й день после нее. Пациенты второй группы обследовались до трансфузии плазмы и после нее. В

группе контроля пациенты были обследованы в дооперационном периоде. Систематически исследовали три группы показателей:

1. Показатели сосудисто-тромбоцитарного звена: количество тромбоцитов, индекс спонтанной и АДФ-агрегации тромбоцитов, β -тромбоглобулин (β -ТГ), 4-пластиночный фактор (ПФ-4), фактор Виллебранда (ФВ).

2. Показатели коагуляционного гемостаза: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновый тест (ПТ), тромбиновый тест (ТТ), фибриноген, комплекс тромбин-антитромбин III (ТАТ), антитромбин III (АТ III), протеин С (ПС).

3. Показатели фибринолиза: XIIa-зависимый фибринолиз (XIIa ЗФ), растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), ранние продукты деградации фибрина и фибриногена (ранние ПДФ), плазминоген (ПГ), α_2 -антиплазмин (α_2 -АП), D-димер.

Для определения перечисленных показателей использовались гематологический автоматический анализатор Micros 60 OT (ABX, Франция), лазерный анализатор агрегации тромбоцитов LA-220 (НПФ «BIOLA»), методика ELISA, наборы ENZGNOST PF4 micro фирмы Behring (ФРГ), наборы ASSERCHROM vWF фирмы Stago (Франция).

Группа исследований второго звена гемостаза проводилась на автоматическом коагулометре ACL-200 производства Instrumentation Laboratory (США) с использованием наборов STA APPT, STA Neoplastin Plus, STA Thrombin, Stago (Франция). Определение активности АТ-III и ПС – фотометрическим методом наборами STA АТ III, STA Protein C chrom, Stago (Франция). Определение фибриногена – кинетическим методом по Clauss.

Для определения маркеров третьего звена гемостаза использовали фенантролиновый тест по В. А. Елыкомову, А. П. Момоту (1987), тест склеивания стафилококков по З. С. Баркагану, А. П. Момоту, Г. В. Черкашину, В. Г. Лычеву (1998), лизис эуглобулиновых сгустков по Г. Ф. Еремину, А. Г. Архипову (1980), ELISA-метод, наборы ENZIGNOST TAT Combipack, фирмы Behring (Германия), STA Plasminogen, ASSERACHROM D-dimer, Stago (Франция).

Статистические методы исследования. Статистическая обработка полученных в ходе исследования данных проводилась с использованием

компьютерной программы SPSS version 11.5 for Windows. Достоверность результатов оценивалась по критерию Манна-Уитни для непараметрических выборок. Достоверность разности между двумя средними величинами определялась критерием Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ лабораторных показателей в первой группе позволил выявить изменения в системе гемостаза в послеоперационном периоде при применении стандартного комплекса мероприятий в сравнении с дооперационными показателями и контролем. Обращало на себя внимание отсутствие статистически значимой разницы между показателями контрольной группы и группы с ДГПЖ до операции. Таким образом, они были равноценны в качестве базы сравнения.

Сосудисто-тромбоцитарное звено (табл. 1). Количество тромбоцитов, которое не имело значимых отличий от контроля, не претерпело существенного сдвига и после аденомэктомии. При оценке функционального состояния кровяных пластинок отмечено, что в 1 – 2 и 7 – 10 дни после операции наблюдалось значимое увеличение спонтанной и индуцированной АДФ

Таблица 1

Показатели ($M \pm \sigma$) системы сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у 20 больных (первая группа) в до и послеоперационном периоде

Показатели гемостаза	Сроки обследования больных (n = 20)			Контроль: ЗТО без ДГПЖ (n = 25)
	при поступлении	1 – 2 день после АЭ	7 – 10 день после АЭ	
	1	2	3	
Количество тромбоцитов, 10^9 /л	$288,2 \pm 16,7$	$279,5 \pm 17,0$	$286,3 \pm 17,7$	$281,0 \pm 18,3$
Индекс спонтанной агрегации тромбоцитов, %	$103,7 \pm 3,0^{**}$	$133,5 \pm 3,4^*$	$118,9 \pm 3,2^{*}\#$	$102,9 \pm 2,8$
АДФ-агрегация тромбоцитов, %	$68,2 \pm 2,8^{**}$	$83,6 \pm 3,4^*$	$74,5 \pm 3,0^{*}\#$	$67,8 \pm 2,6$
В-тромбоглобулин, нг/мл	$39,1 \pm 1,6^{**}$	$65,5 \pm 2,7^*$	$45,9 \pm 2,1^{*}\#$	$38,2 \pm 1,5$
4-пластиничный фактор, МЕ/мл	$7,1 \pm 0,4^{**}$	$13,4 \pm 0,7^*$	$8,8 \pm 0,5^{*}\#$	$7,1 \pm 0,4$
Фактор Виллебранда, %	$107,9 \pm 3,4^{**}$	$157,3 \pm 4,7^*$	$128,1 \pm 3,8^{*}\#$	$101,7 \pm 2,9$

Примечания: * p контроль < 0,05; # p 2-3 < 0,05; ** p 1-2-3 < 0,05.

агрегации тромбоцитов. Максимальное значение показателей имело место в 1 – 2 сутки.

Изучение динамики содержания маркеров активации кровяных пластинок – 4-ПФ и β -ТГ позволило зарегистрировать их значительное увеличение (в 1,9 и 1,7 раза) в 1–2-й день и частичное сохранение этого увеличения к 7–10-му дню (в 1,3 и 1,2 раза). Состояние тромборезистентности сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции определялись по содержанию фактора Виллебранда. В послеоперационном периоде максимальные значения антигена ФВ регистрировались на 1–2-е сутки и значимо отличались от контроля в 1,6 раза. К 7–10-му дню уровень ФВ превышал контроль всего в 1,3 раза. Отмеченные изменения указывают на повышение функциональной активности тромбоцитов, подтверждают факт активации тромбоцитарного звена гемостаза и являются доказательством наличия эндотелиальной дисфункции и прогрессирующего повреждения сосудистой стенки. Причем максимальный уровень интенсивности указанных процессов имел место в 1–2-й день после аденомэктомии.

Исследование прокоагуляционного и антикоагулянтного звена гемостаза. Оценку состояния коагуляционного гемостаза (табл. 2) начинали с внутреннего

Таблица 2

Показатели ($M \pm \sigma$) системы коагуляционного гемостаза у 20 больных (первая группа) в до и послеоперационном периоде

Показатели гемостаза	Сроки обследования больных (n = 20)			Контроль: ЗТО без ДГПЖ (n = 25)
	при поступлении	1–2 день после АЭ	7–10 день после АЭ	
	1	2	3	
АПТВ, с	32,9 ± 0,6*	28,5 ± 0,5*#	30,7 ± 0,6*	32,7 ± 0,7
Протромбиновый тест, %	104,0 ± 1,3**	128,7 ± 1,8*	113,9 ± 1,5*#	103,1 ± 1,3
Тромбиновый тест, с	15,1 ± 0,2	15,0 ± 0,1	15,1 ± 0,1	15,2 ± 0,1
Фибриноген, г/л	3,4 ± 0,3	4,7 ± 0,4*	4,2 ± 0,4*	3,2 ± 0,3
Комплекс ТАТ, нг/мл	1,6 ± 0,1**	2,6 ± 0,2*	2,0 ± 0,2*#	1,5 ± 0,1
Антитромбин III, %	100,7 ± 2,0**	83,2 ± 1,8*	90,5 ± 2,0#	101,5 ± 2,1
Протеин С, %	99,1 ± 1,9**	85,5 ± 1,7*	91,7 ± 1,7*#	99,8 ± 1,7

Примечания: * p контроль < 0,05; # p 2-3 < 0,05; ** p 1-2-3 < 0,05.

механизма свертывания крови, активирующегося факторами контактной фазы активации. В подгруппе оперированных больных в 1–2-е сутки отмечено значимое укорочение АПТВ в среднем на 4,2 с, а к 7–10-му дню послеоперационного периода укорочение составляло всего 2,0 с.

При оценке внешнего механизма гемокоагуляции статистически значимые различия протромбинового теста были выявлены в 1–2-й и 7–10-й дни после аденомэктомии (увеличение в 1,3 и 1,15 раза соответственно). Конечный этап свертывания отражает показатель тромбинового теста. Он не выявил достоверной динамики ни до, ни после операции. Количество фибриногена было достоверно повышено в 1,5 раза в 1–2-й день и в 1,3 раза на 7–10-й день. Важнейшим показателем уровня тромбинемии, отражающим активность основного фермента коагуляционного каскада, является тромбин-антитромбин-III (ТАТ). В послеоперационном периоде максимальные значения ТАТ отмечены в 1–2-е сутки (достоверное увеличение в 1,7 раза). На 7–10-е сутки ТАТ достоверно превышал контроль в 1,3 раза. Динамика изменений активности физиологических антикоагулянтов у больных с ДГПЖ имеет значение в оценке антитромботического потенциала крови. В период после аденомэктомии наблюдалось статистически значимое снижение активности как АТ-III, так и ПС (1–2-й день в 1,22 и 1,18 раза, на 7–10-й день в 1,12 и 1,1 раза соответственно). Представленные выше изменения в коагуляционном звене отражают тенденцию к гиперкоагуляции по внутреннему механизму свертывания крови, являются доказательством нарастания гиперкоагуляции и выраженности тромбинемии, указывают на угнетение функциональной активности основных физиологических антикоагулянтов. Максимальные смещения в показателях имели место в 1–2-е сутки после аденомэктомии, что свидетельствует о максимальном снижении антитромботического потенциала в указанный период.

Изучение системы фибринолиза (табл. 3) начинали с показателя ХПа-зависимого фибринолиза, характеризующего инициацию внутреннего механизма активации пламина. У больных с ДГПЖ в 1–2-е сутки послеоперационного периода его показатель был снижен в 1,8 раза (удлинение времени с 11,5 до 18,5 мин).

**Показатели ($M \pm \sigma$) системы фибринолиза у 20 больных
(первая группа) в до и послеоперационном периоде**

Показатели гемостаза	Сроки обследования больных (n = 20)			Контроль: ЗТО без ДГПЖ (n = 25)
	при поступлении	1-2 день после АЭ	7-10 день после АЭ	
	1	2	3	
ХПа ЗФ, мин	11,5 ± 0,5	18,5 ± 0,7*	14,6 ± 0,5*#	10,2 ± 0,3
РФМК в плазме, 10 ⁻² г/л	4,0 ± 0,3**	16,3 ± 0,5*	9,9 ± 0,4*#	3,6 ± 0,3
Ранние ПДФ в сыворотке, мкг/мл	7,7 ± 0,5**	28,3 ± 1,1*	15,2 ± 0,8*#	7,4 ± 0,5
Плазминоген, %	99,4 ± 2,5**	88,0 ± 2,4*	93,3 ± 2,5	101,4 ± 2,6
α_2 -антиплазмин, %	102,7 ± 3,0**	90,8 ± 2,8*	93,6 ± 3,0	99,6 ± 3,0
D-димер, нг/мл	485 ± 15**	1250 ± 25*	875 ± 22*#	455 ± 14

Примечания: * p контроль < 0,05; # p 2-3 < 0,05; ** p 1-2-3 < 0,05.

На 7–10-е сутки этот показатель превышал контроль в 1,5 раза. Содержание РФМК и ранних ПДФ в первые дни послеоперационного периода выросло в 4,5 и 3,8 раза. На 7–10-е день это нарастание было выражено в меньшей степени (в 2,8 и 2,05 раза соответственно). Достоверное снижение активности плазминогена и α_2 -антиплазмина в первые двое суток после аденомэктомии к 7-10-му дню сменилось приближением показателей к контролю на статистически неразличимый уровень. Важнейшим критерием оценки тромбогенности и глубины активации фибринолиза служит количественное определение D-димера – одного из конечных продуктов расщепления фибрина под действием плазмина. В послеоперационном периоде увеличение D-димера в 2,7 раза отмечено в 1–2-е сутки. К 7–10-му дню этот показатель превышал контроль в 1,9 раза. Отмеченные изменения указывают на повышение фибринолитической активности крови, связанное с оперативным вмешательством, на истощение системы фибринолиза, снижение резерва предшественника основного фермента фибринолиза, плазмина, с максимальным проявлением в 1–2-е сутки после аденомэктомии.

Исследование состояния системы гемостаза до трансфузии плазмы и после нее проводили с тем же перечнем тестов трех звеньев этой системы (табл. 4).

Показатели ($M \pm \sigma$) сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у 39 оперированных (вторая группа) до и после коррекционной терапии с переливанием плазмы

Показатели гемостаза	Сроки обследования больных (n = 39)		Контроль: ЗТО без ДГПЖ (n = 25)
	до проведения терапии	после проведения терапии (СЗП)	
	1	2	
Количество тромбоцитов, $10^9/л$	$279,5 \pm 19,2$	$283,2 \pm 17,7$	$281,0 \pm 18,3$
Индекс спонтанной агрегации тромбоцитов, %	$139,9 \pm 3,7^*$	$114,3 \pm 3,0^{**}$	$102,9 \pm 2,8$
АДФ-агрегация тромбоцитов, %	$85,8 \pm 3,5^*$	$71,2 \pm 2,9^{**}$	$67,8 \pm 2,6$
β -тромбоглобулин, нг/мл	$72,0 \pm 2,4^*$	$44,6 \pm 2,1^{**}$	$38,2 \pm 1,5$
4-пластиничный фактор, МЕ/мл	$15,5 \pm 0,7^*$	$8,4 \pm 0,4^{**}$	$7,1 \pm 0,4$
Фактор Виллебранда, %	$161,3 \pm 4,5^*$	$126,5 \pm 3,7^{**}$	$101,7 \pm 2,9$

Примечания: * p контроль < 0,05; ** p 1-2 < 0,05.

Анализ показателей первичного гемостаза до и после проведенного лечения с использованием плазмы показал, что число тромбоцитов статистически значимо не отличается от контрольных значений. Оценка функциональной активности кровяных пластинок выявила существенное снижение (на 25,6 %) спонтанной агрегации после лечения и приблизило ее показатель к безопасному уровню. Аналогичной была динамика показателя АДФ-агрегации. Анализ концентрации молекулярных маркеров активации тромбоцитов (β -ТГ и 4-ПФ) установил достоверное снижение их содержания в 1,6 и 1,8 раза (рис. 1). Оценка содержания ФВ (рис. 2) показала снижение его показателя на 34,8 %, приблизив его к безопасному уровню более чем в половину.

Исследование коагуляционного гемостаза (табл. 5) после терапии с использованием СЗП показало, что внутренний механизм коагуляции по АПТВ достоверно стремился к контрольному уровню. Внешний механизм коагуляции по ПТ также изменился в направлении нормализации. Уровень фибриногена понизился без статистической достоверности. ТАГ – достоверно снизился (рис. 3) и приблизился к контролю.

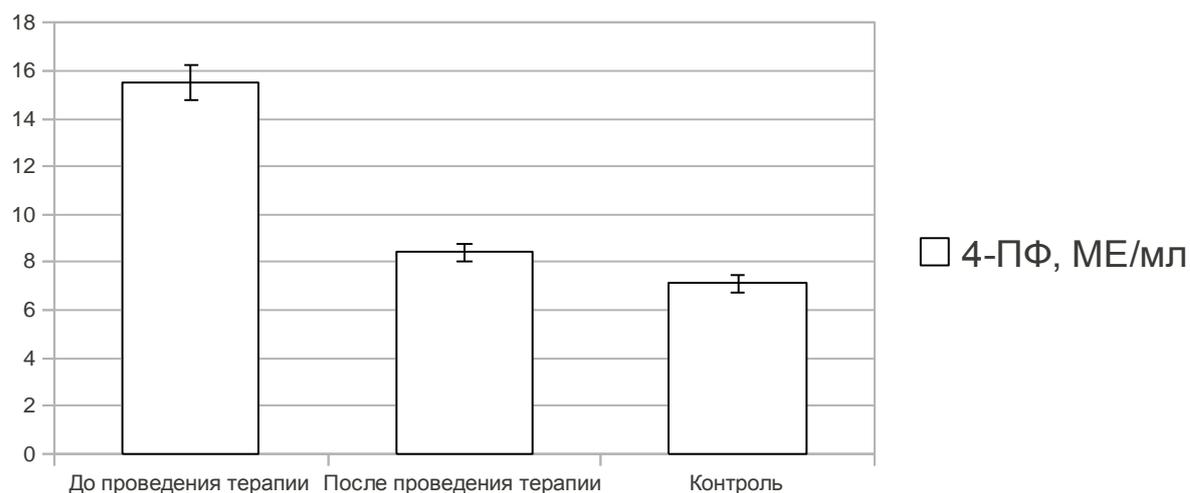


Рис. 1. Динамика содержания 4-пластиночного фактора у больных после аденомэктомии до и после проведения терапии со СЗП

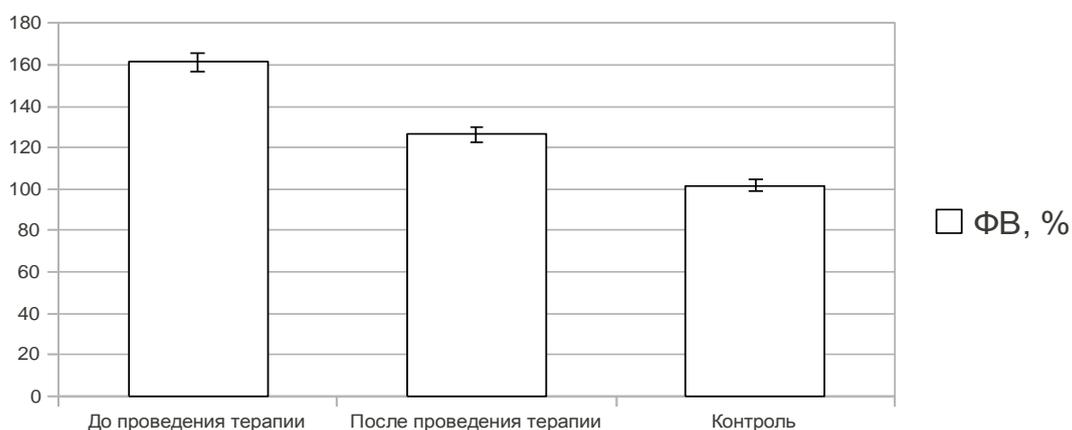


Рис. 2. Динамика содержания фактора Виллебранда у больных после аденомэктомии до и после проведения терапии со СЗП

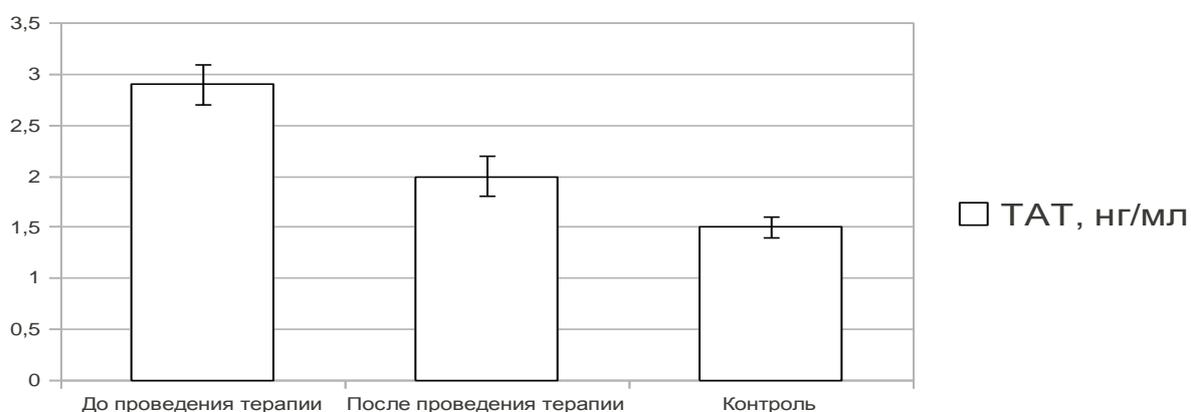


Рис. 3. Динамика содержания комплекса TAT у больных после аденомэктомии до и после проведения терапии со СЗП

Показатели ($M \pm \sigma$) коагуляционного гемостаза у 39 оперированных (вторая группа) до и после проведения коррекционной терапии с переливанием плазмы

Показатели гемостаза	Сроки обследования больных (n = 39)		Контроль: ЗТО без ДГПЖ (n = 25)
	До проведения терапии	После проведения терапии (СЗП)	
	1	2	
АПТВ, с	$28,3 \pm 0,5^*$	$30,9 \pm 0,6^{**}$	$32,7 \pm 0,7$
Протромбиновый тест, %	$129,4 \pm 2,0^*$	$111,6 \pm 1,5^{**}$	$102,1 \pm 1,3$
Тромбиновый тест, с	$14,8 \pm 0,1$	$15,0 \pm 0,1$	$15,2 \pm 0,1$
Фибриноген, г/л	$4,8 \pm 0,4^*$	$4,1 \pm 0,4$	$3,2 \pm 0,3$
Комплекс ТАТ, нг/мл	$2,9 \pm 0,2^*$	$2,0 \pm 0,2^{**}$	$1,5 \pm 0,1$
Антитромбин III, %	$82,8 \pm 1,7^*$	$92,6 \pm 1,9^{**}$	$101,5 \pm 2,1$
Протеин С, %	$83,8 \pm 1,6^*$	$90,5 \pm 1,6^{**}$	$99,8 \pm 1,7$

Примечания: * p контроль < 0,05; ** p 1-2 < 0,05.

АТ-III и ПС – статистически значимо снизились, приблизившись к контрольному уровню (рис. 4). Полученные данные являются доказательством снижения гиперкоагуляции и выраженности тромбинемии, указывают на восстановление функциональной активности основных физиологических антикоагулянтов, связанное с трансфузией плазмы.

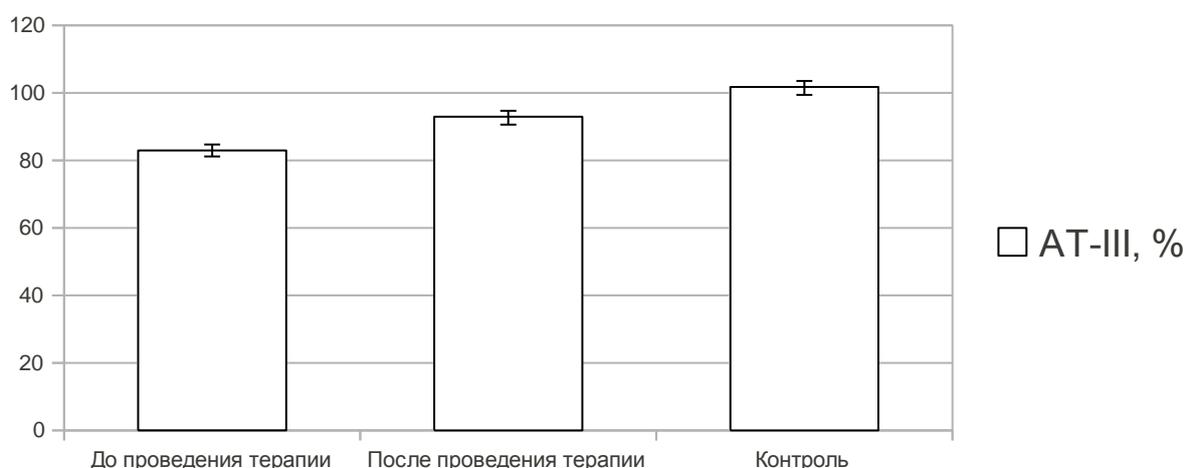


Рис. 4. Динамика активности антитромбина III у больных после аденомэктомии до и после проведения терапии со СЗП

Исследование системы фибринолиза после терапии с использованием СЗП (табл. 6) позволило обнаружить, что показатель ХIIа ЗФ статистически значимо укоротился и на 2/3 приблизился к контролю (рис. 5).

Таблица 6

Показатели ($M \pm \sigma$) фибринолиза у 39 оперированных (вторая группа) до и после проведения коррекционной терапии с переливанием плазмы

Показатели гемостаза	Сроки обследования больных (n = 39)		Контроль: ЗТО без ДГПЖ (n = 25)
	До проведения терапии	После проведения терапии (СЗП)	
	1	2	
ХIIа ЗФ, мин	20,7 ± 0,6*	13,3 ± 0,5**	10,2 ± 0,3
РФМК в плазме, 10 ⁻² г/л	18,1 ± 0,4*	9,6 ± 0,3**	3,6 ± 0,3
Ранние ПДФ в сыворотке, мкг/мл	32,4 ± 1,2*	12,6 ± 0,6**	7,4 ± 0,5
Пламиноген, %	85,5 ± 2,3*	92,3 ± 2,3**	101,4 ± 2,6
α ₂ -антиплазмин, %	84,9 ± 2,5*	92,8 ± 2,5**	99,6 ± 3,0
D-димер, нг/мл	1325 ± 24*	775 ± 20**	455 ± 14

Примечания: * p контроль < 0,05; ** p 1-2 < 0,05.

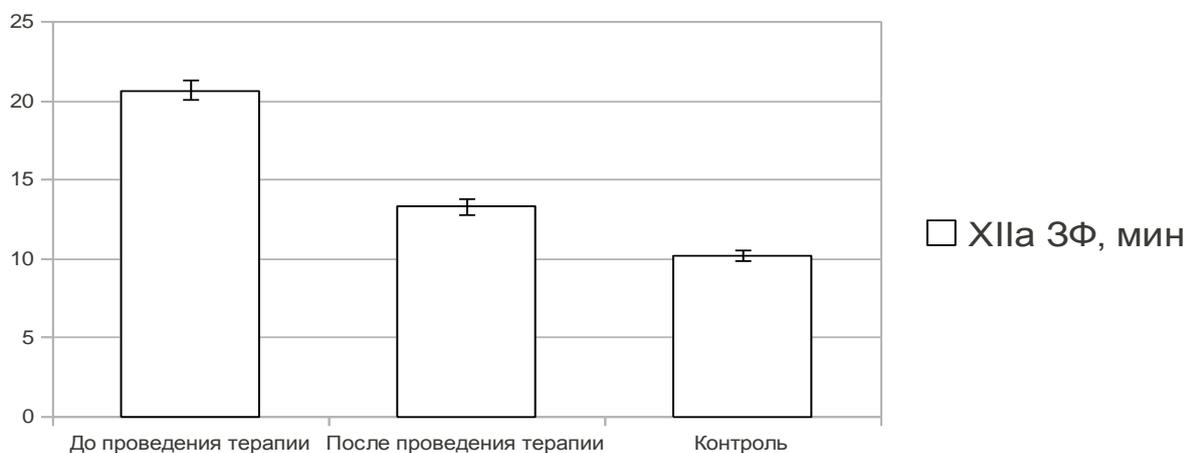


Рис. 5. Динамика активности ХIIа-зависимого фибринолиза у больных после аденомэктомии до и после проведения терапии со СЗП

Концентрация РФМК в плазме достоверно снизилась вдвое, но не достигла уровня контроля. Концентрация ранних ПДФ достоверно уменьшилась более чем вдвое, приблизившись к контролю. Процент пламиногена и α₂-АП также сместился в сторону контроля (рис. 6). Концентрация D-димера достоверно уменьшилась почти вдвое и приблизилась

к уровню контроля. Полученные данные могут служить свидетельством эффективности терапии коагуляционноактивными препаратами с использованием СЗП в период после аденомэктомии.

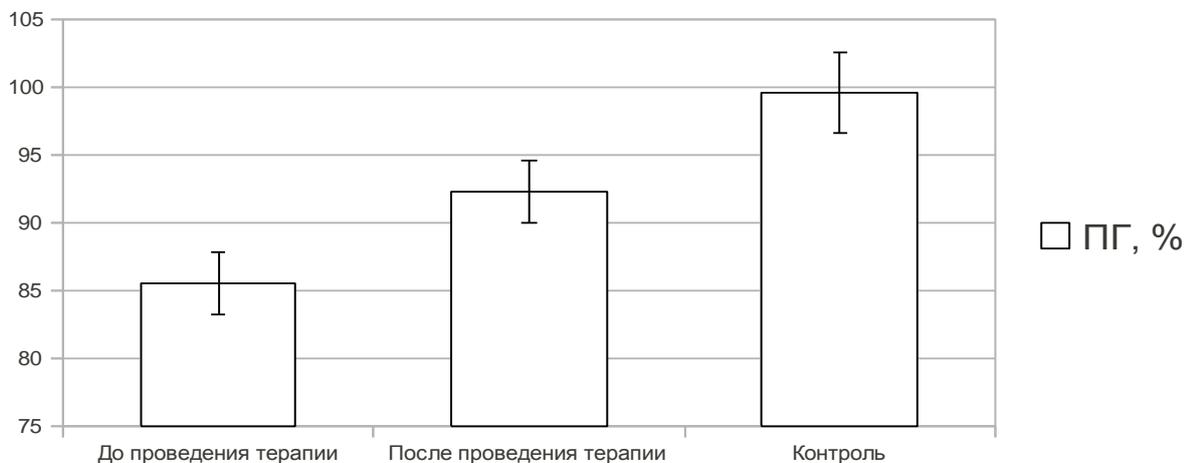


Рис. 6. Динамика резерва плазминогена у больных после аденомэктомии до и после проведения терапии со СЗП

Как уже было указано (с. 7), у 5 больных с ДГПЖ (третья группа сравнения) в послеоперационном периоде развилось массивное кровотечение. К комплексу гемостатических мероприятий трансфузия плазмы была добавлена при уже развившейся клинике кровотечения. Интенсивная терапия продолжалась и при относительной стабилизации общего состояния этих больных, на 5-й день был произведен забор крови для целевого лабораторного исследования. У одного пациента вслед за остановленным кровотечением из ложа аденомы на 6-е сутки возникло профузное кровотечение из язвы двенадцатиперстной кишки, приведшее к смерти в период подготовки к оперативному вмешательству. Сравнение эффективности и неэффективности коррекционно-заместительной терапии при массивном кровотечении было проведено у этих пяти больных. Результаты исследования системы гемостаза в указанных группах представлены в табл. 7 и на рис. 7. Показатели умершего пациента размещены в столбце неэффективной терапии.

Сосудисто-тромбоцитарное звено. При неэффективной терапии было достоверно снижено количество тромбоцитов, значительно повышен индекс спонтанной агрегации тромбоцитов, почти вдвое повышена концентрация β -ТГ, в полтора раза – ПФ-4 и ФВ.

Показатели ($M \pm \sigma$) гемостаза у 5 пациентов (третья группа) при эффективной и неэффективной коррекционной терапии массивного кровотечения с использованием плазмы

Показатели гемостаза	При эффективной терапии со СЗП (n = 4)	При неэффективной терапии (n = 1)	Контроль: ЗТО без ДППЖ (n = 25)
	1	2	
Количество тромбоцитов, $10^9/л$	$282,8 \pm 17,7$	$142,5^{**}$	$281,0 \pm 18,3$
Инд. спонт. агрегации т-цитов, %	$109,2 \pm 2,9^*$	$146,0^{**}$	$102,9 \pm 2,8$
β -тромбоглобулин, нг/мл	$42,4 \pm 1,7^*$	$78,5^{**}$	$38,2 \pm 1,5$
4-пластиночный фактор, МЕ/мл	$11,3 \pm 0,2^*$	$17,8^{**}$	$7,1 \pm 0,4$
Фактор Виллебранда, %	$117,8 \pm 3,3^*$	$162,5^{**}$	$101,7 \pm 2,9$
АПТВ, с	$31,6 \pm 0,6^*$	$28,3^{**}$	$32,7 \pm 0,7$
Протромбиновый тест, %	$109,7 \pm 1,5^*$	$133,4^{**}$	$103,1 \pm 1,3$
Комплекс ТАТ, нг/мл	$1,8 \pm 0,2^*$	$2,9^{**}$	$1,5 \pm 0,1$
Антитромбин III, %	$96,0 \pm 1,9^*$	$82,7^{**}$	$101,5 \pm 2,1$
Протеин С, %	$93,5 \pm 1,6^*$	$83,4^{**}$	$99,8 \pm 1,7$
XIIa-зависимый фибринолиз, мин	$14,5 \pm 0,4^*$	$22,4^{**}$	$10,2 \pm 0,3$
D-димер, нг/мл	$715 \pm 16^*$	1650^{**}	455 ± 14

Пимечания: * p контроль < 0,05; ** p 1-2 < 0,05;

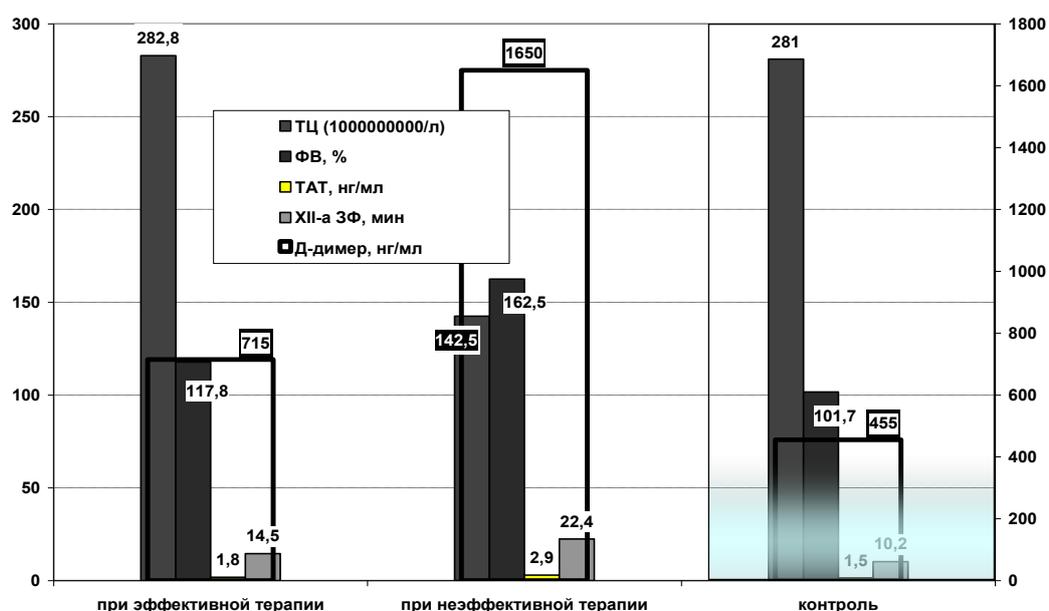


Рис. 7. Показатели гемостаза при эффективной и неэффективной терапии с использованием трансфузии плазмы

Коагуляционное звено. Наиболее заметным при неэффективной терапии было нарастание ПТ, комплекса ТАТ (в полтора раза).

В фибринолитическом звене гемостаза можно было видеть, что XIIa ЗФ при неэффективной терапии более чем в полтора раза превышает уровень показателей при эффективной терапии и в два раза превышает контроль. Концентрация D-димера при неэффективной терапии была в 2,3 раза выше чем при эффективной терапии и в 3,6 раза выше контроля. Таким образом, уровень показателей гемостаза, обнаруженный в первой группе сравнения до и на 7–10-й день после аденомэктомии, нужно обозначить как физиологический. Уровень показателей 1–2-го дня после операции - как уровень пороговый (критический). Наличие тромбоцитопении, резкое нарастание ФВ, ТАТ, XIIa ЗФ, нарастание D-димера более чем в три раза, должно быть обозначено как патологический уровень.

При выявлении патологического уровня показателей гемостаза можно говорить о развившемся ДВС-синдроме (приведшем к летальному исходу одного из пациентов представленной группы). В случае появления показателей патологического уровня диагностические и лечебные мероприятия должны быть максимально сбалансированы. В коррекционно-заместительную терапию после аденомэктомии целесообразно включать трансфузию СЗП как патогенетически обоснованное профилактическое мероприятие.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов, оперированных на органах малого таза, в предоперационном периоде изменений в системе гемостаза не наблюдали. В послеоперационном периоде имели место повышение тромбогенного потенциала сосудистой стенки (повышение фактора Виллебранда на 29,2 %), усиление реакции высвобождения тромбоцитов (повышение 4-пластиночного фактора в 1,9 раза и β -тромбоглобулина в 1,7 раза).

2. Критериями для формирования группы риска по развитию тромбгеморрагических осложнений являются: тромбинемия (повышение фибриногена в 1,4 раза, тромбин-антитромбина в 1,6 раза), гиперфибринолиз (увеличение D-димера в 2,6 раза), угнетение активности естественных антикоагулянтов (снижение плазминогена на 11,4 %, α_2 -антиплазмина на 11,9 %). Указанные проявления характерны для хронического или подострого ДВС-синдрома, а пациенты с такими показателями должны быть отнесены к группе риска.

3. Разработанный метод профилактики тромбгеморрагических осложнений, основанный на переливании свежзамороженной плазмы для коррекции и замещения истощившихся факторов системы гемостаза, позволяет приблизить к исходному индекс спонтанной агрегации тромбоцитов на 25,6 %, индуцированной АДФ-агрегации тромбоцитов на 14,6 %, уровень β -тромбоглобулинов – в 1,6 раза, уровень тромбоцитарного фактора 4 – в 1,8 раза, фактора Виллебранда – в 1,3 раза.

4. Использование метода профилактического назначения трансфузии свежзамороженной плазмы в послеоперационном периоде предотвратило развитие тромбгеморрагических осложнений у больных, оперированных на органах малого таза, в 100 % наблюдений. Назначение плазмы при уже развившемся массивном кровотечении позволило прекратить его в 80 % наблюдений. К оптимальным показателям контроля системы гемостаза нужно отнести: ПФ-4, β -ТГ, ФВ, ТАТ, Фг, D-д.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Эффективность патогенетического и коррекционно-заместительного лечения в период после оперативного вмешательства следует оценивать с учетом изменений показателей сосудисто-тромбоцитарного (агрегация тромбоцитов, β -ТГ, 4-ПФ, ФВ), коагуляционного (АПТВ, ПТ, АТ III и ПС) звеньев гемостаза и системы фибринолиза (XIIa-зависимый фибринолиз, D-димер).

2. В послеоперационном периоде использование терапии коагуляционно активными препаратами (дезагреганты, антикоагулянты) следует расширить назначением струйных введений СЗП из расчета 8–10 мл/кг массы тела в сутки.

3. Пластиночный фактор 4, β -тромбоглобулин, фактор Виллебранда, тромбин-антитромбин, фибриноген и D-димер являются ключевыми лабораторными маркерами тяжести состояния больных и должны использоваться в роли дополнительных показателей при выборе тактики ведения больных.

4. Сочетание тромбоцитопении, выраженной тромбинемии (возрастание ТАТ, РФМК) и реактивный гиперфибринолиз (нарастание D-димера) на фоне прогрессирующего угнетения антикоагулянтной активности (снижение АТ III, ПС) следует рассматривать как прогностически неблагоприятный признак в отношении высокого риска развития тромбгеморрагических осложнений.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Пикалов И. В., Штофин С. Г., Трутнев В. П. Состояние системы гемостаза у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы после аденомэктомии // **Сибирский консилиум.**– 2006.– № 8.– С.79–83, автора – 0,2 п.л.

2. Трутнев В. П., Штофин С. Г., Пикалов И. В., Майер Е. О. Подходы к коррекции тромбгеморрагических осложнений в хирургии тазовых органов // **Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина.**– 2010.– № 3.– С.40-46, автора – 0,2 п.л.

3. Трутнев В. П., Пикалов И. В., Чудновец И. Ю., Борозенец Н. В. Попытка прогнозирования и предупреждения развития тромбгеморрагических осложнений при аденомэктомии предстательной железы // **Избранные вопросы урологии : сборник научных трудов.**– Новосибирск, 2005.– С.95-96, автора – 0,06 п.л.

4. Трутнев В. П., Чудновец И. Ю., Андреев С. С., Пикалов И. В. Состояние системы гемостаза у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы до и после аденомэктомии // **Актуальные вопросы современной медицины : тезисы докладов 12-й научно-практической конференции врачей.**– Новосибирск, 2002. – С. 209–210, автора – 0,06 п.л.

5. Андреев С. С., Осадчий А. В., Савич В. В., Ежова Т. М., Трутнев В. П., Антипова И. Г., Пикалов И. В. Профилактика тромбгеморрагических осложнений при аденомэктомии предстательной железы // **Актуальные вопросы медицины. «Патология гемокоагуляции как общемедицинская проблема: клиничко-физиологические аспекты, диагностические подходы, корригирующие технологии» : сборник научно-практических работ по материалам МУЗ Городская клиническая больница № 1».**– Новосибирск, 2003.– Т. 6.– С.27–28, автора – 0,04 п.л.

6. Трутнев В. П., Осадчий А. В., Андреев С. С. Состояние системы гемостаза после аденомэктомии предстательной железы // **Авиценна-2006 : материалы ежегодной конкурс-конференции студентов и молодых ученых.**– Новосибирск, 2006.– С.255, автора – 0,04 п.л.

7. Трутнев В.П., Андреев С.С., Осадчий А.В. Оценка эффективности коррекционно-заместительной терапии при аденомэктомии предстательной железы // **Авиценна-2006 : материалы ежегодной конкурс-конференции студентов и молодых ученых.**– Новосибирск, 2006.– С.256, автора – 0,04 п.л.

8. Штофин С. Г., Пикалов И. В., Трутнев В. П. Сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза у пациентов с ДГПЖ до и после аденомэктомии // Оптимизация работы многопрофильной городской больницы в условиях реформирования и реализации национальных проектов в медицине : тезисы докладов научно-практической конференции.– Новосибирск, 2007. – С.57-58, автора – 0,08 п.л.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

α_2 -АП	– α_2 -антиплазмин
АДФ	– аденозин-5-дифосфат
АПТВ	– активированное парциальное тромбопластиновое время
АТ III	– антитромбин III
β -ТГ	– β -тромбоглобулин
XII-а ЗФ	– XII-а зависимый фибринолиз
ДВС	– диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДГПЖ	– доброкачественная гиперплазия предстательной железы
D-д	– D-димер
ЗТО	– заболевания тазовых органов
ОМТ	– органы малого таза
ПДФ	– продукты деградации фибрина и фибриногена
ПС	– протеин С
ПТ	– протромбиновый (тромбопластиновый) тест
ПФ-4	– тромбоцитарный фактор 4
РФМК	– растворимые фибрин-мономерные комплексы
СЗП	– свежезамороженная плазма
ТАТ	– комплекс тромбин-антитромбин III
ТТ	– тромбиновый тест
ФВ	– фактор Виллебранда
Фг	– фибриноген