

Інтраопераційний гіперкоагулятивний синдром як фактор післяопераційного тромбозу у венозній системі

I. A. NENASHKO

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University

INTRAOOPERATING HYPERCOAGULATION SYNDROME AS A FACTOR OF POSTOPERATIVE THROMBOSIS IN THE VENOUS SYSTEM

Гіперкоагулятивний синдром раннього післяопераційного періоду формується в основному за рахунок підвищення вмісту в плазмі тромбін-фібринової фракції гемокоагулятивного каскаду згортальної системи крові. Для попередження розвитку післяопераційного тромбоемболізму слід відразу після закінчення хірургічного втручання розпочати введення нефракціонованих гепаринів (НФГ), які проявляють переважачий вплив на тромбін-фібриновий комплекс (Іа фактор), з подальшим призначенням низькомолекулярних гепаринів (НМГ) (згідно з галузевими стандартами), які проявляють переважачий вплив на Ха фактор.

Hypercoagulation syndrome in the early postoperative period is formed mainly by increasing the content of plasma the thrombin-fibrinous fraction hemocoagulation stage. For the prevention of postoperative thromboembolism should immediately after surgery start entering UFH, showing the predominant influence on thrombin-fibrin complex (factor IIa), followed by the appointment LMWH (by industry standards) that exhibit a prevailing influence on factor Xa.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій. Венозні тромбоемболічні ускладнення залишаються актуальною проблемою сучасної медицини [1, 2]. Хірургічне втручання значно підвищує ризик патологічного тромбоутворення у венозній системі. Застосування в клінічній практиці галузевих протоколів тромбопрофілактики знизило частоту розвитку післяопераційного тромбоемболізму [6]. Все ж частота його на фоні тромбопрофілактики НФГ утримується на рівні 15,6–25,8 %, а при застосуванні НМГ – 10,5–18,3 % [4].

Кутовий О. Б. та співавт. (2012) вказують на формування тромбозу у венозній системі вже після закінчення операційного втручання [3]. Вказане формує думку про недостатню ефективність застосовуваної тромбопрофілактики, невчасне її призначення або ж необхідність використання антикоагулянту із впливом на окремі фази коагуляційного процесу.

Мета роботи: вивчити зміни системи гемостазу на інтраопераційному етапі операційного втручання у пацієнтів із плановою хірургічною патологією.

Матеріали і методи. У дослідження включено 183 пацієнти, яких було обстежено та оперо-

вано із плановою хірургічною патологією у відділеннях КЗ ТОР “Університетська лікарня” в 2014–2015 рр. У 133 пацієнтів, згідно зі шкалою J. Carpi (2012), встановлено дуже високий, а у 50 – високий ступінь ризику розвитку післяопераційного венозного тромбоемболізму. Відповідно до вказаного у всіх пацієнтів встановлено високий рівень хірургічного стресу. Операційні втручання проводили із застосуванням тромбопрофілактики відповідно до галузевих протоколів (“Венозний тромбоемболізм: діагностика, лікування, профілактика”, Київ, 2011 р.).

Визначення показників згортальної та фібринолітичної системи проводили: фібриноген (ФГ) – ваговою методикою гравіметричним методом за Р. А. Рутбергом; активність фібриностабілізуючого фактора (ФСФ) – з використанням “Набору для визначення фактора XIII” науково-виробничої фірми “SIMKO Ltd” (Львів); тромбопластична активність крові (ТПА) – методом Б. А. Кудряшова і П. Д. Улитиної; час рекальцифікації плазми (ЧРП) – методом Бергергоф і Рока; плазмін (ПЛ), плазміноген (ПГ), сумарна фібринолітична активність (СФА) – методом В. А. Монастирської і співавт.; час лізису еуглобінових згустків (ЧЛЕЗ) – за до-

З ДОСВІДУ РОБОТИ

помогою “Набору” для визначення фібринолітичної активності плазми крові” науково-виробничої фірми “SIMKO Ltd” (Львів).

Визначення розчинних фібринмономерних комплексів (РФМК) проводили планшетним методом.

Дослідження агрегаційних властивостей тромбоцитів вивчали під впливом АДФ в концентрації 2,5 мкмоль/л із записом агрегатограм на аналізаторі AP 2110 “Солар”.

Післяопераційний тромбоз вен системи нижньої порожнистої вени (НПВ) діагностовано у 45 спостереженнях, що склало 24,53 %. З них тромботичний процес у системі глибоких вен виявлено у 37 (82,22 %), варикотромбофлебіт – у 8 (17,78 %) пацієнтів.

Діагностувати процес тромбоутворення, а особливо післяопераційний тромбоз, у венозній системі на початковій стадії його формування, за відсутністю або ж невираженістю клінічних проявів тромботичного процесу складно. Враховуючи вказане, з першої доби післяопераційного періоду проводили ультрасонографічне дослідження венозної системи басейну НПВ. Останнє дало можливість виявити тромботичний процес у глибокій венозній системі нижньої кінцівки в двох спостереженнях вже на першу добу після операції, у 4 хворих – на другу добу, у 9 – на 3–4 добу, в 11 пацієнтів – на 5–6 добу раннього післяопераційного періоду. Післяопераційний варикотромбофлебіт у 5 пацієнтів діагностовано на 4–5 добу, а у 3 хворих – на 6–7 добу раннього післяопераційного періоду.

Результати досліджень та їх обговорення.

На етапі підготовки пацієнтів із дуже високим і високим ступенем ризику розвитку післяопераційних венозних тромбоемболічних ускладнень до операційного лікування відмітили підвищену активність системи гемостазу. Вміст фібриногену

сягав рівня (4,38±0,51) г/л (норма (3,54±0,32) г/л; $p < 0,05$). Вміст у крові РКМФ – в межах (0,53±0,06) од. екстр. (норма 0,42±0,04; $p < 0,05$). Вказане засвідчує про зростаючий вміст тромбіну. Підтвердженням тромбінемії може слугувати підвищений вміст ФПА до (2,24±0,38) нг/мл (норма (1,82±0,29) нг/мл; $p < 0,05$). Одночасно виявлено наростаючий рівень ПДФ до (8,26±2,16) мкг/мл (норма (4,71±1,78) мкг/мл; $p < 0,05$). Все це відбувається на фоні мінімальних змін зі сторони ФАК і за відсутності будь-яких зрушень зі сторони рівня АТ ІІІ.

Операційне втручання сприяло подальшій активації системи гемостазу (табл. 1). Так, на травматичному етапі виявлено підвищення вмісту фібриногену до (5,3±0,6) г/л (доопераційний рівень (4,3±0,5) г/л; $p < 0,05$). Спостерігали значне зростання рівня РКМФ до (0,72±0,07) од. екст. (доопераційний рівень (0,53±0,06) од. екст.; $p < 0,05$), що вказує на підвищення рівня тромбінемії. Підтвердженням цього слугує зростання вмісту ФПА до (3,77±0,34) нг/мл (доопераційний рівень (2,24±0,38) нг/мл; $p < 0,05$). Все це відбувається на фоні посиленої деградації продукту фібрину (ПДФ) до (12,23±2,45) мкг/мл (доопераційний рівень (7,26±2,14) мкг/мл; $p < 0,05$) і при незначному зниженні рівня АТ ІІІ до (94,21±9,34) % (доопераційний рівень (95,83±8,56) %; $p > 0,05$). На травматичному етапі операційного втручання спостерігається незначне зниження ФАК до (49,74±5,46) % ($p > 0,05$) на фоні прискорення часу рекальцифікації плазми у 1,3 раза ($p < 0,05$) порівняно із доопераційним ЧРП.

На 3 год раннього післяопераційного періоду спостерігається підвищення в 1,4 раза ($p < 0,05$) вмісту фібриногену в плазмі порівняно із доопераційним періодом. Відмічено ще більш суттєве зростання рівня РКМФ до (1,07±0,21) од. екст. (до-

Таблиця 1. Інтраопераційний стан гемостазу в пацієнтів із високим рівнем хірургічного стресу

Показник	До операції	Травм. етап	3 год після операції	6 год після операції	24 год після операції
Фібриноген, г/л	4,30±0,65	5,38±0,51*	6,42±0,59*	5,51±0,63*	4,75±0,47*
Розчинні комплекси мономерів фібрину, од. екст.	0,53±0,06	0,72±0,07*	1,07±0,21*	0,94±0,18*	0,75±0,23*
Фібринопептид А, нг/мл	2,24±0,38	3,77±0,34*	7,11±0,56**	6,01±0,52*	3,31±0,50*
Продукт деградації фібрину, мкг/мл	7,26±2,14	12,23±2,45*	35,14±7,69**	33,27±5,74**	16,75±4,81*
Фібринолітична активність крові, %	52,63±0,54	49,74±5,46	45,63±6,41*	46,48±5,62	47,99±5,13
Антитромбін ІІІ, %	95,83±8,56	94,21±9,34	80,13±9,42*	83,26±9,14*	88,57±8,32
Час рекальцифікації плазми, с	114,42±9,68	86,52±8,61*	82,05±7,53*	87,58±8,17*	93,47±8,43*

Примітка. * $p < 0,05$ порівняно з доопераційними значеннями; ** $p < 0,001$ порівняно з доопераційними значеннями.

операційний рівень ($0,53 \pm 0,06$) од. екст.; $p < 0,05$). Підтвердження наростання рівня тромбінемії засвідчує зростання вмісту ФПА до ($7,11 \pm 0,56$) (до операційний рівень ($2,24 \pm 0,38$) нг/мл; $p < 0,05$). При цьому спостерігається значне посилення деградації продукту фібрину (ПДФ) до ($35,14 \pm 7,69$) мкг/мл ($p < 0,001$) при незначному зниженні рівня АТ III до ($80,13 \pm 9,42$) % ($p > 0,05$). На 3 год раннього післяопераційного періоду спостерігається подальше зниження ФАК до $45,63 \pm 6,41$ ($p < 0,05$) і прискорення часу рекальцифікації плазми в 1,4 раза ($p < 0,05$) порівняно із доопераційним ЧРП.

Впродовж наступних годин раннього післяопераційного періоду спостерігали поступове зниження активності згортальної системи крові. Але на 24 год після хірургічного втручання все ж виявлено підвищений вміст фібриногену до ($4,7 \pm 0,6$) г/л ($p < 0,05$). А рівень РКМФ опустився до ($0,75 \pm 0,23$) од. екст. ($p < 0,05$). Останнє вказує на зниження тромбінемії в плазмі крові. Підтвердження цього знаходимо у зниженні вмісту ФПА до рівня ($3,31 \pm 0,50$) нг/мл (доопераційний рівень ($2,24 \pm 0,38$) нг/мл; $p < 0,05$). Наведеним змінам маркерів згортальної системи крові сприяло зниження активності ПДФ до рівня ($16,75 \pm 4,81$) мкг/мл ($p < 0,05$) і досягнення доопераційного рівня АТ III ($88,57 \pm 8,32$) %; $p > 0,5$). На 24 год після хірургічного втручання спостерігається підвищення ФАК до $47,99 \pm 5,13$ ($p > 0,05$) на фоні незміненого часу рекальцифікації плазми.

За результатами дослідження фібринолітичної системи крові у пацієнтів виявлено депресію вказаної ланки гемостазу на інтраопераційному та ранньому післяопераційному періодах хірургічного процесу. Так, на інтраопераційному етапі показники вмісту плазміну та часу лізису еуглобулінових згустків (ЧЛЕЗ) були на рівні доопераційних. А показники плазміногену та сумарної фібринолітичної активності (СФА) були недостовірно нижчими за доопераційні. І лише з 6 год раннього післяопераційного періоду було помічено активацію фібринолітичної системи. Найвища її активність зафіксована на 24 год після хірургічного втручання. Так, показник плазміну перевищував доопераційний рівень на 10,70 % ($p < 0,05$), плазміногену – на 10,13 % ($p < 0,05$), ЧЛЕЗ – на 6,98 % ($p < 0,5$), а СФА – на 13,44 % ($p < 0,05$).

Під час операційних втручань відбуваються зміни зі сторони агрегаційних властивостей крові. Так, на травматичному етапі у пацієнтів кількість тромбоцитів зменшувалась порівняно із доопераційним рівнем на 17,9 % ($p < 0,05$), а на 3 год раннього післяопераційного періоду – на 27,7 % ($p < 0,05$). Подібне вказує на посилення тромбоцитарно-ендотеліальної взаємодії, а також можли-

вість утворення агрегатів тромбоцитів. Підтвердженням останнього може слугувати зростання ступеня агрегації тромбоцитів (САТ), показник якого на 3 год раннього післяопераційного періоду зростав в 1,4 раза ($p < 0,05$). У вказаних умовах час агрегації тромбоцитів (ЧАТ) мав тенденцію до його вкорочення і на 3 год раннього післяопераційного періоду був на рівні ($6,08 \pm 0,14$) хв, що менше на 14,6 % ($p < 0,05$) за доопераційний. У вказаних умовах підвищувалась швидкість агрегації тромбоцитів (ШАТ) і на 3 год раннього післяопераційного – зростала у 1,4 раза ($p < 0,05$) порівняно з доопераційним періодом.

Обговорення. При проведенні операцій у пацієнтів відбуваються зміни зі сторони згортальної та агрегаційної властивостей крові. Дослідження вказують на формування гіперкоагулятивного синдрому вже на травматичному етапі хірургічного втручання з максимальним ростом маркерів згортальної системи крові на 3 год раннього післяопераційного періоду. Процес відбувається в основному за рахунок нагромадження в плазмі крові тромбін-фібринової фракції гемокоагулятивного каскаду згортальної системи. Вказаний процес відбувається на фоні низької активності фібринолітичної системи.

Наведені результати дослідження стану гемостазу вказують, що на кінцевому етапі операційного втручання існують умови для формування тромбозу. Підтвердженням цьому слугує ультрасонографічна діагностика тромбозу глибокої венозної системи нижньої кінцівки, яка виявила у двох пацієнтів у першу добу після операції, у 4 хворих – на другу добу тромботичний процес. Йому сприяють інтраопераційні зміни агрегаційних властивостей крові: високий ступінь та швидкість агрегації тромбоцитів, вкорочення часу досягнення максимальної їх агрегації.

Представлені результати дослідження вимагають активного впливу на згортальну та агрегаційну системи крові. Відразу після закінчення операційного втручання необхідно розпочати введення НФГ. Саме вказаний препарат проявляє переважачий вплив на тромбін-фібриновий комплекс (IIa фактор) гемокоагулятивного каскаду. Надалі призначаються НМГ (відповідно до галузевих стандартів), які проявляють переважачий вплив на Ха фактор. У комплекс корекції агрегаційного стану тромбоцитарної ланки гемостазу слід включити препарати донатори оксиду азоту.

Висновки. 1. Гіперкоагулятивний синдром раннього післяопераційного періоду – фактор ризику розвитку післяопераційного тромбоемболізму.

З ДОСВІДУ РОБОТИ

2. Гіперкоагулятивний синдром раннього післяопераційного періоду формується в основному за рахунок нагромадження в плазмі крові тромбін-фібринової фракції гемокоагулятивного каскаду згортальної системи крові.

3. З метою попередження розвитку післяопераційного тромбоемболізму слід відразу після

закінчення хірургічного втручання розпочати введення НФГ (проявляє переважаючий вплив на тромбін-фібриновий комплекс – Па фактор), з подальшим призначенням НМГ (відповідно до галузевих стандартів), які проявляють переважаючий вплив на Ха фактор згортальної системи крові.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Venous thromboembolism: a public health concern / M. G. Beckman, W. C. Hooper, S. E. Critchley, T. L. Ortel // *Am. J. Prev. Med.* – 2010. – Vol. 38, № 4 (Suppl.). – P. S495–S501.
2. Но К. М. Venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized elderly patients: Time to consider a “MUST” strategy / К. М. Но, Е. Litton // *J. Geriatr. Cardiol.* – 2011. – Vol. 8, № 2. – P. 114–120.
3. Кутовий О. Б. Перспективи лікування хворих з гострим венозним тромбозом стегно-клубового сегменту / О. Б. Кутовий, О. О. Сергєєв, О. І. Абрамова // *Науковий вісник Ужгородського університету.* – 2012. – Вип. 2 (44). – С. 68–70. – (Серія “Медицина”).
4. Момот А. П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики / А. П. Момот. – СПб. : Форма-Т, 2006. – 208 с.
5. Русин В. І. Хірургічне лікування пацієнтів з венозними тромбозами стегново-клубової локалізації / В. І. Русин, Ю. А. Левчак, П. О. Болдіжар // *Хірургія України.* – 2009. – № 2. – С. 19–23.
6. Чернуха Л. М. Венозные тромбозы нижних конечностей: возможно ли решение проблемы сегодня? / Л. М. Чернуха, А. А. Гуч // *Медицина неотложных состояний.* – 2008. – № 3 (16). – С. 10–16.

Отримано 09.11.16