

ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАЗВИТИЯ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ

С. А. Шапошников, С. В. Синьков, К. Ф. Иванов, И. Б. Заболотских

ГОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет, кафедра анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС, Краснодар, МУЗ КМЛДО «Городская больница №2 г. Краснодара»

Mechanisms of Development of Hemostatic Disorders after Liver Resection

S. A. Shaposhnikov, S. V. Sinkov, K. F. Ivanov, I. B. Zabolotskikh

Kuban State Medical University
Department of Anesthesiology, Intensive Care and Transfusiology, Faculty for Advanced Training and Occupational Retraining, Kuban State Medical University, Krasnodar
City Hospital Two, Krasnodar

Цель исследования. Выявить закономерности развития нарушений гемостаза после резекции печени. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ 120 случаев резекции печени по поводу первичного рака печени. Анализируются пациенты с неосложненным течением послеоперационного периода (группа 1.1), изолированной печеночной коагулопатией (группа 1.2) и больные с развившейся полиорганной недостаточностью (ПОН) (группа 1.3). У данных пациентов дважды в день мониторировались: показатели гемостаза, гемодинамики, кислородного статуса (доставка, потребление, утилизация кислорода), биохимические показатели и параметры кислотно-щелочного гомеостаза. **Результаты.** Ранним гемостазиологическим маркером развития печеночной коагулопатии (изолированной или в составе ПОН) было достоверное снижение уровня VII фактора в ближайшие часы после операции. У больных с развившейся впоследствии ПОН с первых послеоперационных суток повышался уровень маркеров активации системы гемостаза (ПДФ и D-димер), что свидетельствовало о формировании одновременно с печеночной коагулопатией ДВС-синдрома. Развитие энергодифицита минимум на сутки опережало клиническую манифестацию печеночной коагулопатии и ДВС-синдрома у больных, перенесших резекцию печени. Предиктором развития изолированной печеночной коагулопатии являлся гипоксический энергодифицит (снижение доставки и потребления кислорода и повышение коэффициента его утилизации, повышение лактата крови). Дальнейшее усугубление гипоксического энергодифицита (нарастание лактата крови и снижение венозной сатурации кислорода) или его трансформация в ферментный энергодифицит (снижение потребления и утилизации кислорода) являлось предвестником формирования ДВС-синдрома. **Заключение.** У больных, перенесших резекцию печени, развитие энергодифицита минимум на сутки опережает клиническую манифестацию печеночной коагулопатии (формируется на фоне гипоксического энергодифицита) и ДВС-синдрома (манифестирует на фоне ферментного энергодифицита). Коррекция имеющегося энергодифицита — основное условие, от которого зависит результативность проводимой гемостазкорректирующей терапии. **Ключевые слова:** резекция печени, печеночная коагулопатия, ДВС-синдром, энергодифицит.

Objective: to reveal the mechanisms of development of hemostatic disorders after liver resection. **Material and methods.** One hundred and twenty cases of liver resections for primary hepatic cancer were retrospectively analyzed. Patients with an uncomplicated postoperative period (Group 1.1), isolated hepatic coagulopathy (Group 1.2), and developed multiple organ dysfunction (MOD) (Group 1.3) were analyzed. The values of hemostasis, hemodynamics, and oxygen status (oxygen delivery, uptake, and utilization) and biochemical and acid-base homeostatic parameters were monitored in these patients twice daily. **Results.** A significant reduction in Factor VII levels within the immediate hours after surgery was an early hemostasiological marker of the development of hepatic coagulopathy (isolated or as part of MOD). In patients with further evolved MOD, the level of hemostatic system activation markers (fibrin degradation products and D-dimer) was increased from the first 24 postoperative hours, which suggested the development of disseminated intravascular coagulation (DIC) concurrent with hepatic coagulopathy. The development of energy deficiency was at least 24 hours ahead of the clinical manifestation of hepatic coagulopathy and DIC in the patients undergoing liver resection. Hypoxic energy deficiency (the decreased delivery and uptake of oxygen and its higher utilization coefficient, and elevated blood lactate values) was a predictor of the development of isolated hepatic coagulopathy. Further worsening of hypoxic energy deficiency (an increase in blood lactate values and a reduction in venous oxygen saturation) or its transformation to enzyme energy deficiency (lowered oxygen uptake and utilization) was a predictor of DIC development. **Conclusion.** In the patients undergoing liver resection, the development of energy deficiency is at least 24 hours ahead of the clinical manifestation of hepatic coagulopathy (which evolves in the presence of hypoxic energy deficiency) and DIC (which manifests in the presence of enzyme energy deficiency). To correct the existing energy deficiency is the key condition to determine the effectiveness of performed hemostasis-modulating therapy.

Key words: liver resection, hepatic coagulopathy, disseminated intravascular coagulation, energy deficiency.

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Синьков Сергей Васильевич
E-mail: ssinkov@yandex.ru

В последние десятилетия наметилась тенденция к увеличению заболеваемости населения доброкачественными и злокачественными новообразованиями печени [1, 2]. В связи со сложностью и травматичностью хирургического вмешательства на печени, вызывающего перестройку портоспеченочной гемодинамики и функционального состояния печени, результаты обширных резекций печени довольно часто бывают неудовлетворительными. При локализации патологического процесса в печени, функция ее резко снижена и после резекции нарушается деятельность этого органа, так как удаляется определенная часть функционирующей паренхимы. Именно функциональное состояние оставшейся ткани печени во многом определяет течение послеоперационного периода, исход оперативного вмешательства [2–5].

Степень выраженности проявлений печеночной недостаточности после резекции печени варьирует от незначительных транзиторных лабораторных изменений до клинической манифестации пострезекционной печеночной недостаточности, выражающейся в изолированной печеночной коагулопатии, энцефалопатии или же синдромом полиорганной недостаточности (ПОН). В последнем случае нарушения гемостаза усугубляются вплоть до развития ДВС-синдрома [2, 6–8].

В настоящее время не в полной мере изучены закономерности развития нарушений гемостаза после резекции печени, не определены ранние предикторы формирования пострезекционной печеночной коагулопатии [4, 5, 9, 10].

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 120 случаев резекции печени по поводу первичного рака печени. Наиболее часто выявлялся холангиоцеллюлярный рак печени (периферический и центральный — опухоль Кляцкина), реже — гепатоцеллюлярный и недифференцированный рак. Среди больных с гепатоцеллюлярным раком хронический вирусный гепатит В выявлялся у 43,2%, хронический вирусный гепатит С — у 37,1% пациентов. Маркеры вирусных гепатитов идентифицировали иммуноферментным методом и подтверждали полимеразной цепной реакцией (ПЦР). У всех изучаемых больных маркеры активной репликации вирусов

гепатита В и С отсутствовали, а степень активности гепатита была минимальной. Характеристика исследуемых больных (возраст, характер поражения печени, объем оперативного вмешательства, объем интраоперационной кровопотери, вид анестезиологического пособия, а также оценка по прогностической шкале MELD) представлена в табл. 1.

Анализировались пациенты с неосложненным течением послеоперационного периода (группа 1.1), изолированной печеночной коагулопатией (группа 1.2) и больные с развившейся полиорганной недостаточностью (группа 1.3).

Из ретроспективного анализа были исключены пациенты, перенесшие во время операции массивную кровопотерю (более 40% ОЦК) и шок.

У пациентов дважды в день в течение 5–7-и суток после операции мониторировались показатели, необходимые для определения типа энергодифицита [11]: доставка, потребление и утилизация кислорода, венозная сатурация кислорода, содержание лактата сыворотки крови, уровень гликемии. На рис. 1 представлен используемый алгоритм дифференциальной диагностики видов энергодифицита.

Доставка кислорода (DO_2) определялась по формуле [12]:

$$DO_2 = CI \times CaO_2,$$

где CaO_2 (содержание O_2 в артериальной крови) = $(1,3 \times Hb \times SaO_2) + (0,003 \times PaO_2)$; CI (сердечный индекс) = минутный объем сердца (МОС)/площадь тела.

Потребление кислорода (VO_2) определяли по формуле:

$$VO_2 = CI \times (CaO_2 - CvO_2),$$

где CvO_2 (содержание O_2 в артериальной крови) = $(Hb \times 1,36 \times SvO_2) + (PvO_2 \times 0,0031)$.

Коэффициент утилизации кислорода (KVO_2) определялся как отношение потребления кислорода к его доставке: $KVO_2 = VO_2 / DO_2$ [12].

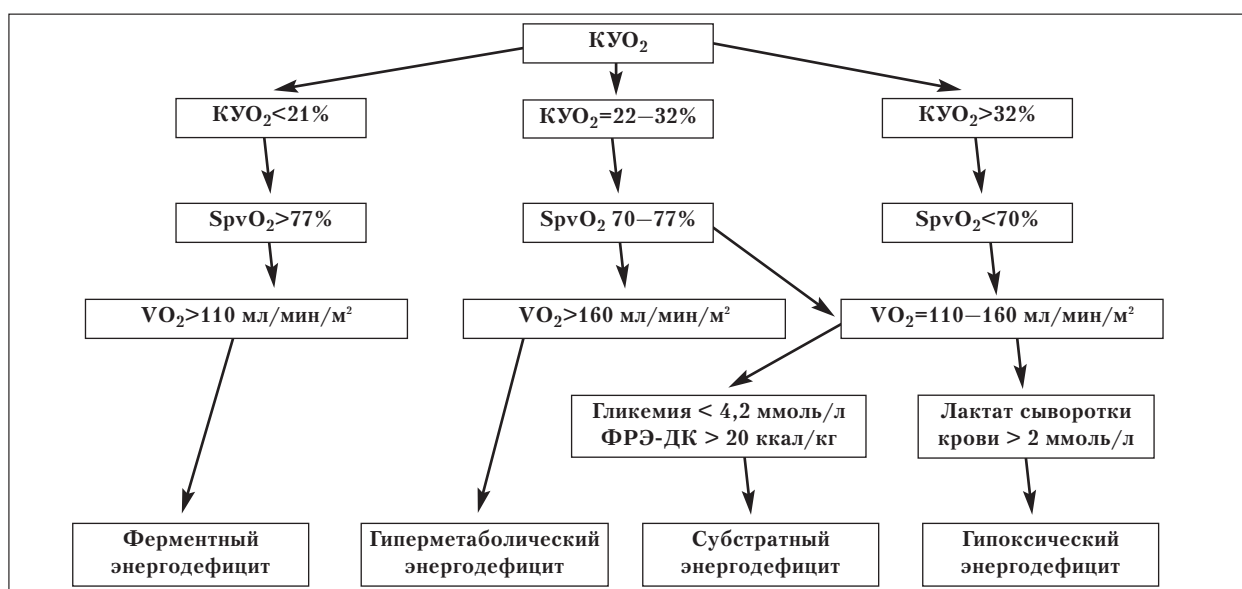
У больных также определялись показатели кислотно-щелочного гомеостаза, гемодинамики, биохимические и гематологические параметры. Расчет по шкале MELD (оценка исходной тяжести печеночной дисфункции) производился по формуле: $MELD = (0,957 \times \text{Log (креатинин в мг/дл)}) + 0,378 \times \text{Log (билирубин в мг/дл)} + 1,12 \times \text{Log (МНО)} + 0,643 \times 10$ [13].

С помощью автоматического коагулометра «ACL-7000» (США) выполнялись следующие гемостазиологические тесты: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), количество тромбоцитов, уровень фибриногена, протромбиновое время (ПТВ), уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), содержание антитромбина III (АТ III), уровень продуктов деградации фибрина (ПДФ), уровень D-димера. Также интерпретировались параметры электрокоагулографии (ЭлКоГ) (электрокоагулограф Н-334): коагуляционная

Таблица 1

Характеристика анализируемых пациентов

Параметры	Значения показателей в группах		
	1.1	1.2	1.3
Количество больных (n)	86	18	16
Возраст (лет)	56±8,5	58±7,5	57±8,4
Характер поражения печени:			
• холангиогенный рак печени	52	10	8
• гепатоцеллюлярный рак	26	6	6
• недифференцированный рак печени	8	2	2
Объем оперативного вмешательства:			
• правосторонняя гемигепатэктомия	14	8	8
• левосторонняя гемигепатэктомия	32	4	3
• атипичная резекция печени	16	2	1
• резекция сегментов печени	24	1	1
• расширенная гемигепатэктомия	0	3	3
Объем интраоперационной кровопотери	680±67	720±76	740±85
Характер анестезиологического пособия:			
• комбинированная анестезия (с использованием севофлюрана)	67	13	13
• сочетанная анестезия (и использованием ропивакаина)	19	5	3
Дооперационная оценка по шкале MELD	8,1±0,9	9,2±0,8	10,5±1,2

**Дифференциальная диагностика вида энергодифицита.**

SvO₂ — венозная сатурация; DO₂ — доставка O₂; VO₂ — потребление O₂; КУО₂ — коэффициент утилизации O₂; ФРЭ — фактические расходы энергии; ДК — доставленный калораж.

Таблица 2

**Параметры системы гемостаза у больных с заболеваниями печени
в дооперационном периоде (Ме (p25...p75))**

Параметры гемостаза	Диапазон нормы	Значения показателей в группах		
		1.1	1.2	1.3
ПТВ (с)	12–15 сек	15,7 (13,1–19,4)	16,1 (13,3–20,4)	16,3 (13,5–20,6)
МНО (у. е.)	1,0	1,2 (1,0–1,6)	1,2 (0,9–1,7)	1,2 (1,0–1,8)
АЧТВ (с)	25–40 сек	35,2 (28,4–40,8)	36,5 (30,2–41,3)	38,2 (33,8–43,1)
Тромбоциты (тыс/мкл)	180–320 тыс/мкл	190,5 (165,4–220,5)	185,6 (153,7–212,8)	172,3 (141,4–208,4)
Фибриноген (г/л)	2–4 г/л	5,4 (4,5–6,8)	5,3 (4,4–6,9)	4,9 (4,0–6,5)
РФМК (мг/дл)	<15 нг/мл	12,4 (8,9–15,7)	13,1 (9,5–16,4)	13,5 (9,9–17,2)
АТ III (%)	80–120%	92,5 (78,4–101,5)	88,7 (75,4–99,8)	85,4 (72,1–96,4)
Агрегация тромбоцитов (%)	25–40%	28,5 (22,1–42,5)	26,4 (20,8–43,5)	25,1 (19,6–40,1)
VII фактор (%)	70–130%	90,1 (82,1–103,4)	88,4 (79,4–99,6)	86,2 (77,1–98,2)
ФП ЭлКоГ (у. е.)	0,7–1,1 у.е.	1,1 (0,8–1,8)	1,2 (0,9–1,9)	1,2 (1,0–1,8)
Ао ЭлКоГ (у. е.)	0,2–0,4 у.е.	0,3 (0,1–0,6)	0,5 (0,3–0,7)	0,5 (0,3–0,8)
ПДФ	<5 мг/мл	3,5 (2,3–4,4)	4,1 (3,0–4,8)	4,3 (3,1–4,9)
D-димеры	<0,5 мг/мл	0,2 (0,1–0,4)	0,3 (0,1–0,5)	0,3 (0,2–0,5)

активность (КА), фибринолитический потенциал (ФП) и плотность сгустка (Ао). Определялся также уровень VII фактора, так как он имеет самый короткий период полураспада (около 7 часов). Гемостазиологическое исследование проводилось при поступлении пациента в стационар, непосредственно перед выполнением оперативного вмешательства, через 6–8 часов после поступления из операционной и затем ежедневно два раза в сутки (утром и вечером) до тех пор, пока больной нуждался в нахождении в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Статистическая обработка материала произведена с использованием программного обеспечения Primer of Biostatistics Version 4.03 и Microsoft Excel. Производили вычисление медианы (Ме) и перцентилей (P25, P75). Достоверность различий полученных результатов проводилась с использованием непараметрических методов статистики (критерий Манна-Уитни) [Гланц С., 1998].

Результаты и обсуждение

У больных с заболеваниями печени до оперативного вмешательства наблюдалось незначительное удлинение ПТВ и, соответственно, повышение МНО, что

свидетельствовало о снижении синтетической функции печени, но удлинения АЧТВ при этом, как правило, не наблюдалось (табл. 2).

Выявлялась также умеренная тромбоцитопения, что также было результатом поражения печени. Агрегационная активность тромбоцитов оставалась в пределах нормы или была незначительно повышена. Для изучаемых пациентов было характерно повышение уровня РФМК, что указывало на имеющуюся активацию коагуляционной системы. Уровень VII фактора находился в пределах нормы. Отмечалась тенденция к незначительному снижению уровня антитромбина III, что объясняется тем, что печень принимает непосредственное участие в синтезе антикоагулянтов — антитромбина III, протеина С и протеина S. У ряда пациентов фиксировалась также склонность к повышению фибринолитической активности крови (повышение ФП ЭлКоГ), что являлось следствием снижения элиминационной функции печени в отношении профибринолитических факторов.

Что касается прогнозирования развития послеоперационных нарушений гемостаза, то не получено достоверных отличий дооперационных значений гемостазиологических параметров между категориями больных с наличием и отсутствием печеночной коагулопатии после операции. Полученные данные совпадают с литературными, согласно которым дооперационное исследование системы гемостаза на основании обычных биохимических тестов (АЧТВ, ПТВ) не может предсказать интраоперационные гемостазиологические нарушения [14]. Единственная закономерность, которая была отмечена, заключалась в том, что у пациентов, имевших исходно рыхлый сгусток до операции, гораздо чаще развилась коагулопатия после операции по сравнению с больными с компенсированным состоянием системы гемостаза перед операцией. Таким образом, формирование неполноценного сгустка в дооперационном периоде — предиктор развития коагулопатии после операции и таким больным необходима упреждающая терапия нарушений гемостаза, как перед оперативным вмешательством, так и во время него [15].

Результаты анализа раннего послеоперационного периода пациентов, перенесших резекцию печени, представлены в табл. 3 и 4.

Анализируя полученные данные, необходимо, в первую очередь, отметить, что в первые сутки после операции не выявлено статистически достоверных отличий при сравнении большинства биохимических параметров пациентов рассматриваемых групп. Для всех больных после резекции печени было характерно повышение уровня билирубина, трансаминаз, снижение содержания общего белка и альбумина, умеренная гипергликемия и гиперамилаземия. У пациентов отмечался компенсированный метаболический лактат-ацидоз, умеренное повышение мочевины и креатинина крови. К третьим суткам послеоперационного периода отмеченные нарушения у больных с неосложненным течением нивелировались, а у больных с полиорганной недостаточностью — прогрессировали.

Таким образом, биохимические тесты, традиционно используемые для оценки функции печени (билирубин, АЛТ, АСТ, альбумин) не позволяли непосредственно сразу после операции прогнозировать тяжесть течения послеоперационного периода. Это вполне объяснимо тем

Лабораторные параметры у пациентов с резекцией печени (Me (p25...p75))

Параметры	Диапазон норм	Значения показателей в группах в послеоперационном периоде, сутки								
		1.1			1.2			1.3		
		1-е	2-е	3-и	1-е	2-е	3-и	1-е	2-е	3-и
Альбумин	30–55 г/л	26,6 (22,1–31,7)	30,3 (26,6–34,5)	32,7 (28,6–37,5)	26,3 (21,6–29,2)	28,6 (24,3–32,5)	30,4 (27,3–34,6)	25,2 (20,3–29,3)	23,2 (19,5–28,4)*	25,5 (21,5–31,5)*
Билирубин	5–20 мкмоль/л	54,6 (34,3–76)	35,2 (20,8–47,4)	22,5 (17,6–29,6)	57,6 (35,4–74)	55,5 (37–72,5)*	32,5 (22,5–44)*	58,9 (37,5–81)	74,2 (45,8–99)*	62,3 (44,5–92)*
АЛТ	< 35 ЕД	260 (70–520)	110 (60–180)	65,5 (40–98,5)	298 (78–590)	440 (150–745)*	156 (80–368)*	305 (85–620)	84,5 (520–1230)*	145 (40–245)*
АСТ	< 35 ЕД	320 (85–580)	120 (55–205)	57,5 (38,6–95)	338 (85–578)	415 (145–610)*	128 (75–345)*	356 (92–634)	680 (325–940)*	125 (35–210)*
Доставка O ₂	540–1300 мл/мин	520 (480–702)	535 (487–715)	540 (493–713)	392 (306–650)*	412 (345–498)*	489 (422–541)	354,7 (270–520)*	410 (334–596)*	469 (412–531)
Потребление O ₂	180–280 мл/мин	137 (128–168)	136 (123–158)	141 (130–156)	119,5 (104–176)	128 (109–159)	134 (115–168)	76,4 (68–116)*	85,5 (69,4–110)*	118,4 (82,5–136)
Утилизация O ₂	22–30 %	26,3 (23,8–26,7)	26,2 (21,5–27,2)	25,6 (22,6–28,5)	33,2 (26,5–39,1)	32,5 (27,1–34,2)	28,4 (25,4–31,5)	28,5 (18,6–35,3)	18,5 (14,1–24,3)*	16,4 (13,4–21,5)*
Глюкоза	3,3–5,5 ммоль/л	5,1 (4,5–5,7)	5,5 (5,0–6,4)	5,8 (5,2–6,8)	5,8 (4,1–7,6)	6,8 (5,9–8,5)	6,5 (5,4–7,3)	6,9 (3,4–7,2)*	7,7 (5,2–10,3)*	8,5 (6,2–9,8)*
O ₂ sat (вен)	70–75%	72,4 (68,3–75,3)	73,6 (69,5–78,4)	72,1 (67,4–75,7)	60,5 (38,2–62,5)*	62,3 (54,5–65,8)	68,9 (65,4–74,6)	64,2 (55,3–72,1)	60,5 (52,3–68,4)	68,7 (61,2–75,5)
Лактат (арт)	<1,7 ммоль/л	1,5 (1,3–1,55)	1,0 (0,7–1,4)	0,8 (0,5–1,1)	1,9 (1,5–2,3)	1,6 (1,2–2,0)*	1,4 (1,0–1,8)*	1,9 (1,3–2,3)	2,2 (1,5–2,8)*	2,4 (1,5–2,9)*

Примечание. Здесь и в табл. 4: * – $p < 0,05$ по сравнению с соответствующими сутками у больных с неосложненным течением п/о периода (критерий Манна-Уитни)

Таблица 4

Параметры системы гемостаза у пациентов с резекцией печени (Ме (p25...p75))

Параметры	Диапазон нормы	Значения показателей в группах в послеоперационном периоде, сутки								
		1.1			1.2			1.3		
		1-е	2-е	3-и	1-е	2-е	3-и	1-е	2-е	3-и
ПТВ	12–15 сек	14,8 (13,5–19,9)	14,5 (13,1–16,9)	14,8 (13,1–17,2)	16,5 (13,5–21,5)	24,5 (18,2–28,5)*	18,3 (14,5–24,6)	17,1 (14,8–23,1)	24,5 (16,5–28,3)*	26,4 (18,3–31,3)*
МНО	1,0	1,2 (1,0–1,5)	1,1 (1,0–1,4)	1,1 (1,0–1,3)	1,3 (1,1–1,9)	1,8 (1,4–2,2)*	1,4 (1,1–1,9)	1,3 (1,2–2,0)	1,8 (1,5–2,3)*	2,1 (1,9–2,5)*
АЧТВ	25–40 сек	36,8 (28,9–42,6)	37,2 (31,2–44,3)	36,8 (32,6–42,8)	40,1 (35,8–47,5)	44,5 (38,7–52,1)	40,2 (35,6–44,8)	41,2 (33,4–48,7)	48,5 (35,6–56,3)*	49,2 (38,3–56,5)*
Тромбоциты	180–320 тыс./мкл	176,4 (151,3–232)	165,4 (138,8–189)	169,0 (144,5–193)	150,1 (120–198,2)	120,5 (84,3–152,5)*	162,4 (120,5–201)	128,6 (92,4–174,5)*	112,3 (84,2–145,3)*	105,6 (83,2–138,9)*
Фибриноген	2–4 г/л	5,8 (4,7–7,1)	6,5 (5,2–8,1)	7,1 (5,5–7,9)	5,6 (3,9–6,1)	4,2 (3,2–5,4)*	6,5 (4,2–7,1)	5,1 (3,5–5,9)	4,1 (3,5–4,9)*	4,1 (3,5–4,9)*
РФМК	<15 нг/мл	12,4 (8,9–15,7)	10,8 (7,8–13,1)	10,5 (8,2–13,5)	11,1 (9,5–14,5)	12,5 (8,9–15,4)	9,5 (7,5–14,7)	12,5 (10,4–14,5)	14,3 (12,4–16,5)	15,5 (11,4–17,5)*
АТ III	80–120%	89,4 (76,4–99,8)	92,3 (81,7–101,5)	95,2 (85,6–108,8)	78,5 (70,1–91,4)	70,2 (61,2–78,9)*	81,2 (72,4–85,6)*	75,4 (69,8–88,5)	65,1 (52,5–74,5)*	61,4 (49,2–75,1)*
Агрегация тромбоцитов	25–40%	27,6 (21,5–42,7)	36,7 (25,6–42,3)	38,7 (27,3–45,2)	34,5 (26,8–48,7)	30,2 (24,5–35,6)	34,5 (30,1–38,4)	35,8 (28,6–49,4)	22,8 (19,1–34,3)*	24,7 (17,5–36,4)*
VII фактор	70–130%	82,8 (72,4–95,1)	85,4 (74,5–96,7)	88,5 (78,4–100,7)	45,5 (35,4–55,6)*	61,2 (40,5–78,9)*	75,6 (58,9–92,3)	41,2 (30,8–61,2)*	45,7 (32,6–64,1)*	52,4 (36,8–67,3)*
ФП ЭлКоГ	0,7–1,1 у.е.	1,5 (0,9–1,8)	1,5 (1,0–1,9)	1,1 (0,8–1,5)	1,6 (1,3–2,1)	1,5 (1,2–1,9)	1,2 (0,9–1,5)	1,7 (1,2–2,0)	1,7 (1,4–2,2)	1,6 (1,1–2,5)*
Ао ЭлКоГ	0,2–0,4 у.е.	0,3 (0,2–0,6)	0,2 (0,1–0,5)	0,2 (0,1–0,4)	0,4 (0,2–0,7)	0,5 (0,3–0,8)*	0,3 (0,1–0,5)	0,5 (0,3–0,7)	0,6 (0,3–0,9)*	0,6 (0,3–0,8)*
ПДФ	<5 мг/мл	4,5 (3,3–5,4)	5,1 (4,0–5,8)	4,2 (3,5–4,9)	4,7 (4,0–5,4)	5,5 (4,4–6,2)	5,0 (3,8–5,8)	7,3 (5,7–9,5)*	8,4 (6,4–10,1)*	8,5 (6,7–10,7)*
D-димеры	<0,5 мг/мл	0,3 (0,2–0,5)	0,4 (0,3–0,6)	0,3 (0,2–0,5)	0,3 (0,2–0,5)	0,5 (0,3–0,7)	0,4 (0,2–0,6)	0,7 (0,5–0,8)*	0,8 (0,6–1,0)*	0,8 (0,7–1,1)*

фактом, что печеночная недостаточность и связанные с ней проявления манифестировали, как правило, на 2–3-и сутки после операции.

Но в то же время, уже с первых суток у больных с осложненным послеоперационным периодом формировался тот или иной вид энергодифицита. На фоне гипоксического энергодифицита (снижение доставки и потребления кислорода и повышение коэффициента его утилизации, повышение лактата крови) формировалась преимущественно изолированная печеночная коагулопатия; при усугублении проявлений гипоксического энергодифицита или его трансформации в ферментный энергодифицит (снижение потребления и утилизации кислорода на фоне высокой венозной сатурации крови) развивалась полиорганная недостаточность.

В первые сутки после операции не было получено достоверных отличий между группами при анализе параметров, характеризующих коагуляционное звено системы гемостаза. Это было обусловлено тем, что исходные нарушения гемостаза корректировались перед оперативным вмешательством, а дефицит факторов свертывания, возникающий вследствие интраоперационной кровопотери, возмещался трансфузией свежезамороженной плазмы (в дозе 10 мл/кг при объеме кровопотери свыше 25% ОЦК) по общепринятым стандартам коррекции кровопотери [16]. Так как период полураспада большинства факторов коагуляционного каскада составляет не менее суток, то снижение печеночной синтеза эндогенных факторов свертывания вследствие развивающейся печеночной недостаточности не могло отразиться в первые сутки после операции на значениях скрининговых тестов, используемых для диагностики печеночной

коагулопатии (ПТВ, АЧТВ, МНО). Уровень данных тестов начинал прогрессивно повышаться у больных с печеночной коагулопатией начиная со 2–3-х суток послеоперационного периода.

Изменения тромбоцитарного и фибринолитического звена системы гемостаза в первые сутки после операции были типичными для всех больных, перенесших резекцию печени, независимо от качества последующего течения послеоперационного периода. Количество тромбоцитов оставалось в пределах нормы или было незначительно снижено (если не считать пациентов, перенесших массивную кровопотерю, которые были исключены из анализа). Отмечалась активация фибринолиза, сопровождающаяся формированием рыхлого сгустка — многими авторами это считается типичным гемостазиологическим проявлением хирургического вмешательства на печени [8].

Проведенный анализ показал, что предиктором развития печеночной коагулопатии (изолированной или в составе полиорганной недостаточности) было достоверное снижение уровня VII фактора в первые сутки после операции. Данный фактор является самым короткодействующим и первым из факторов коагуляционного каскада, который снижается при развитии печеночной недостаточности. Таким образом, уровень VII фактора в первые сутки после операции может служить критерием необходимости упреждающей терапии печеночной коагулопатии после резекции печени.

Но помимо этого, у больных с развившейся впоследствии полиорганной недостаточностью, уже с первых послеоперационных суток начинал повышаться уровень маркеров активации системы гемостаза — ПДФ и D-димера. Таким образом, у данной категории пациентов одновременно с развитием печеночной коагулопатии начинал формироваться ДВС-синдром.

В дальнейшем, на 2–3-и сутки послеоперационного периода, у больных с изолированной печеночной коагулопатией наблюдалось удлинение ПТВ, МНО и АЧТВ, снижение уровня АТ III и умеренная активация фибринолиза. Стандартная коррекция печеночной коагулопатии (трансфузия СЗП, применение ингибиторов

фибринолиза) позволила скорректировать отмеченные нарушения гемостаза к 4–5-м суткам послеоперационного периода.

У больных с полиорганной недостаточностью нарушения гемостаза в динамике прогрессировали, печеночная коагулопатия трансформировалась в ДВС-синдром. Одновременное наличие печеночной коагулопатии и ДВС-синдрома требовало не просто заместительной трансфузии СЗП, а являлось показанием к проведению серии сеансов аппаратного плазмообмена, что позволяло не только восполнить дефицит факторов свертывания, но и убрать из кровотока медиаторы активации системы гемостаза. Ориентиром необходимости выбора именно такой терапевтической стратегии было выявление характерной закономерности со стороны энергообмена организма: усугубление гипоксического энергодефицита (нарастание лактата крови и снижение венозной сатурации кислорода) или его трансформация в ферментный энергодефицит (снижение потребления и утилизации кислорода). Данная закономерность развивалась уже в первые сутки после операции, то есть за сутки-двое до клинической манифестации ДВС-синдрома и полиорганной недостаточности. Коррекция имеющегося энергодефицита была основным условием, от которого зависела результативность проводимой гемостазкорректирующей терапии.

Заключение

Развитие энергодефицита минимум на сутки опережает клиническую манифестацию печеночной коагулопатии и ДВС-синдрома у больных, перенесших резекцию печени. Предиктором развития изолированной печеночной коагулопатии является гипоксический энергодефицит (снижение доставки и потребления кислорода и повышение коэффициента его утилизации, повышение лактата крови). Дальнейшее усугубление гипоксического энергодефицита (нарастание лактата крови и снижение венозной сатурации кислорода) или его трансформация в ферментный энергодефицит (снижение потребления и утилизации кислорода) являлось предиктором формирования ДВС-синдрома.

Литература

1. Lai E. C., Fan S. T., Lo C. M. et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. An audit of 343 patients. Ann. Surg. 1995; 221 (3): 291–298.
2. Friedman L. S. The risk of surgery in patients with liver disease. Hepatology 1999; 29 (6): 1617–1623.
3. Capussotti L., Polastri R. Operative risks of major hepatic resections. Hepatogastroenterology 1998; 45 (19): 184–190.
4. Cohnert T. U., Rau H. G., Buttler E. et al. Preoperative risk assessment of hepatic resection for malignant disease. World J. Surg. 1997; 21 (4): 396–400.
5. Amitrano L., Guardascione M. A., Brancaccio V., Balzano A. Coagulation disorders in liver disease. Semin. Liver Dis. 2002; 22 (1): 83–96.
6. Hedner U., Erhardtsen E. Hemostatic disorders in liver diseases. In: Schiff E. R., Sorrell M. F., Maddrey W. C. (eds.). Diseases of the Liver. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. 625–636.
7. Ragni M. V. Liver disease, organ transplantation and hemostasis. In: Kitchens C. S. (ed.). Consultative Hemostasis and Thrombosis. W. B.: Saunders Company; 2004. 481–492.
8. Синьков С. В., Шапошников С. А., Заболотских И. Б. Прогнозирование расстройств гемостаза в хирургии. Вестн. интенс. терапии 2008; 5: 202–204.
9. Синьков С. В., Иванов К. Ф. Характер нарушений гемостаза и необходимость их коррекции у больных с заболеваниями печени. Вестн. интенс. терапии 2009; 5: 105–107.
10. Зыбин К. Д., Заболотских И. Б. Сверхмеленные биопотенциалы как способ экспресс-диагностики типа энергодефицита у реанимационных больных. Кубанский научн. мед. вестник 2009; 2: 23–26.
11. Марино П. Л. Интенсивная терапия. М.: ГЭОТАР-Медицина; 1998.
12. Cucchetti A., Ercolani G., Vivarelli M. et al. Impact of model for end-stage Liver disease (MELD) score on prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma on cirrhosis. Liver Transpl. 2006; 12 (6): 966–971.
13. Korte W., Truttmann B., Heim C. et al. Preoperative values of molecular coagulation markers identify patients at low risk for intraoperative haemostatic disorders and excessive blood loss. Clin. Chem. Lab. Med. 1998; 36 (4): 235–240.
14. Синьков С. В., Заболотских И. Б., Шапошников С. А. Роль инструментальных методов диагностики в оценке степени дисфункции системы гемостаза. Вестн. интенс. терапии 2009; 5: 102–105.
15. Морган Д., Михаил М. С. Клиническая анестезиология. М. — СПб.: БИНОМ-Невский диалект; 2002.

Поступила 16.02.10