

# ДИАГНОСТИКА И КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ В ХИРУРГИИ ПЕЧЕНИ

Н. Ю. Демидова, Е. В. Григорьев, А. С. Разумов,  
Г. А. Ли, Г. В. Вавин, Л. П. Агафонникова

ГОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Росздрава;  
МУЗ ГКБ № 3 им. М. А. Подгорбунского, Кемерово;  
Филиал ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН, Новокузнецк

## Diagnosis and Correction of Perioperative Hemostatic Disorders at Hepatic Surgery

N. Yu. Demidova, Ye. V. Grigoryev, A. S. Razumov, G. A. Li, G. V. Vavin, L. P. Agafonnikova

Kemerovo State Medical Academy, Russian Agency for Health Care;  
M. A. Podgorbunsky City Hospital No. 3, Kemerovo,  
Branch of the Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Novokuznetsk

Оперативные вмешательства в хирургии печени характеризуются высокой травматичностью и большой продолжительностью, а система гемостаза во время подобных операций подвержена сложным воздействиям, которые приводят к нарушениям микроциркуляции в органах и тканях, тромбозам и коагулопатическим кровотечениям. *Цель исследования.* Повысить эффективность инструментальной диагностики и коррекции периоперационных нарушений системы гемостаза при обширных оперативных вмешательствах в хирургии печени. *Материалы и методы.* Обследовано 80 человек, которые были разделены на 3 группы. Контрольную группу составили практически здоровые лица (доноры), значения показателей системы гемостаза которых были приняты за норму. Основную группу составили больные, которым проводилась стандартная периоперационная интенсивная терапия. 30 больным применили комплекс периоперационной коррекции системы гемостаза. *Результаты.* Нарушения основных звеньев системы гемостаза при обширных оперативных вмешательствах в хирургии печени характеризуются развитием предтромботического состояния: усилением сосудисто-тромбоцитарного и гиперкоагуляционным состоянием ферментативного звеньев гемостаза, выраженным угнетением фибринолиза. Показатели экспресс-гемовискозиметрии коррелируют с классическими биохимическими показателями, обладают достаточно высокой чувствительностью и специфичностью. Патогенетически обоснованное применение комплекса низкомолекулярного гепарина и антиоксиданта мексидола позволяет повысить эффективность коррекции периоперационных нарушений основных звеньев системы гемостаза при обширных операциях в хирургии печени. *Ключевые слова:* гемостаз, хирургия печени, инструментальная диагностика, коррекция.

Hepatic surgical interventions are highly traumatic and time-consuming and during these operations the hemostatic system is exposed to compound actions that lead to impaired organ and tissue microcirculation, thromboses, and coagulopathic hemorrhages. *Objective:* to enhance the efficiency of instrumental diagnosis and correction of perioperative hemostatic disorders during major hepatic surgical interventions. *Subjects and methods:* 80 patients divided into 3 groups were examined. A control group comprised apparently healthy individuals (donors) the values of whose hemostatic parameters were taken as normal ones. A study group consisted of patients who received conventional preoperative intensive care. Thirty patients were given complex perioperative hemostatic correction. *Results.* During major hepatic surgical interventions, impairments of the basic links of the hemostatic system are characterized by the development of prethrombosis: the enhanced vascular thrombocytic and hypercoagulant state of enzymatic hemostatic links, and pronounced fibrinolytic suppression. Rapid hemoviscosimetric parameters correlate with classical biochemical parameters and have rather high sensitivity and specificity. The pathogenetically grounded use of a combination of low molecular-weight heparin and the antioxidant mexidole enhances the efficiency of correction of perioperative impairments of the basic hemostatic links during major hepatic operations. *Key words:* hemostasis, hepatic surgery, instrumental diagnosis, correction.

Благодаря внедрению в клиническую практику новых высокоэффективных диагностических и лечебных технологий, в последнее время отмечается увеличение числа обширных оперативных вмешательств на органах гепатопанкреатодуоденальной области. Подобные операции характеризуются высокой травматичностью и большой продолжительностью [1], а система гемостаза

во время подобных оперативных вмешательств подвержена сложным воздействиям, которые приводят к нарушениям микроциркуляции в органах и тканях, тромбозам и коагулопатическим кровотечениям [2]. Однако имеющиеся литературные данные не позволяют сформировать достаточно адекватное представление о характере и патогенетической значимости нарушений гемо-

Распределение больных по характеру гепатопанкреатодуоденальной патологии

| Патология                      | Основная группа, абс. (%) | Группа сравнения, абс. (%) |
|--------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Опухоли поджелудочной железы   | 8 (26,7%)                 | 9 (30%)                    |
| Кисты поджелудочной железы     | 7 (23,3%)                 | 7 (23,3%)                  |
| Патология желчевыводящих путей | 8 (26,7%)                 | 8 (26,7%)                  |
| Гемангиомы печени              | 3 (10%)                   | 4 (13,3%)                  |
| Эхинококкоз и альвеококкоз     | 4 (13,3%)                 | 2 (6,7%)                   |
| Итого                          | 30 (100%)                 | 30 (100%)                  |

стаза при обширных операциях на органах гепатопанкреатодуоденальной области. Вместе с тем, отсутствие ясного представления об этих нарушениях препятствует разработке адекватных способов их ранней диагностики и коррекции, что является одной из основных причин развития таких серьезных периоперационных осложнений как тромбозы, тромбоэмболии и ДВС-синдром [3].

Несмотря на то, что патогенетическая основа ранних и отдаленных гемостазиологических нарушений формируется во время оперативного вмешательства, их интраоперационная диагностика и коррекция остаются на стадии клинико-экспериментальных разработок [4]. Сложность интраоперационной диагностики, профилактики и коррекции данных нарушений обусловлена тем, что оценка состояния гемостаза во время операции сопряжена с определенными трудностями технического и методологического характера. Анализ получаемых результатов можно провести, как правило, только после завершения операции, вследствие чего исключается возможность своевременного проведения патогенетически обоснованной коррекции [2,5]. Исходя из этого, в последние годы активно разрабатываются методы экспресс-диагностики нарушений гемостаза, некоторые из которых успешно используются в клинической практике. В частности, успешно зарекомендовала себя в хирургии, травматологии, акушерстве и гинекологии экспресс-гемовискозиметрия с помощью регистрации резонансных колебаний, возникающих при образовании, ретракции и лизисе сгустка [6–8]. Однако обоснованность применения данного метода для интраоперационной диагностики нарушений гемостаза и оценки эффективности их коррекции при обширных операциях на органах гепатопанкреатодуоденальной области остаются недостаточно изученными.

Цель исследования. Повысить эффективность диагностики и коррекции периоперационных нарушений системы гемостаза при обширных оперативных вмешательствах на органах гепатопанкреатодуоденальной области.

## Материалы и методы

Исследование носило характер смешанного рандомизированного одноцентрового; выполнено на базе клиники анестезиологии и реаниматологии Кемеровской государственной медицинской академии (отделение реанимации и анестезиологии, 18 коек, МУЗ «Городская клиническая больница № 3 им. Подгорбунского», г. Кемерово). Сбор материала проводился в период с 2003 по 2005 год. Обследовано 80 человек, которые были разделены на 3 группы. Контрольную группу ( $n=20$ )

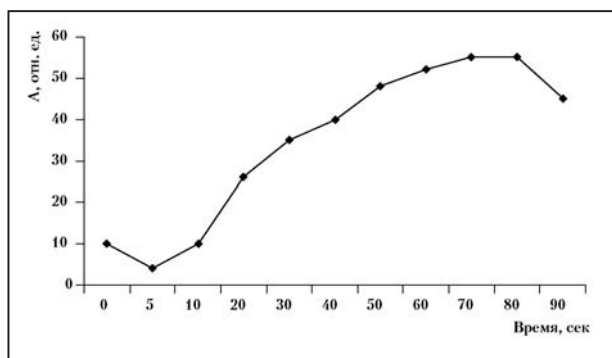
составили практически здоровые лица (доноры), значения показателей системы гемостаза которых были приняты за норму. 60 пациентов проспективно были разделены на 2 группы. Основную группу ( $n=30$ ) составили больные, которым проводилась стандартная периоперационная интенсивная терапия. В группу сравнения ( $n=30$ ) включены больные, которым проводилась специфическая интраоперационная коррекция нарушений системы гемостаза путем включения препаратов низкомолекулярного гепарина (Клексан «Санофи Авентис») и мексидола (НПО «Фармасофт», Москва). Больных отбирали методом стратификационной рандомизации. Критерий включения — оперативные вмешательства на органах гепатопанкреатодуоденальной зоны. Критерии исключения: возраст более 70 лет; прием средств, влияющих на систему гемостаза в качестве базисной терапии (антикоагулянты, оральные контрацептивы, витамин К).

Исследования гемостаза выполняли на следующих этапах: 1) начало операции; 2) травматичный этап операции (манипуляции на органокомплексе печень-поджелудочная железа); 3) окончание оперативного вмешательства; 4) 1-е сутки послеоперационного периода; 5) 3-и сутки послеоперационного периода.

Возрастной диапазон пациентов составил 25–65 лет: 36 женщин (60%) и 24 мужчин (40%). Больные в группах исследования были сопоставимы по характеру гепатопанкреатодуоденальной патологии, полу, возрасту, стандарту проводимой терапии и анестезиологическому протоколу (табл. 1).

По объему оперативного вмешательства больные распределились следующим образом: панкреатодуоденальная резекция в 10 случаях (33,3%) в основной группе и в 9 случаях (30%) в группе сравнения; реконструктивные операции на желчевыводящих путях — по 8 больных (26,7%) в обеих группах; корпокаудальная резекция поджелудочной железы в 6 случаях (20%) в основной группе и в 7 случаях (23,3%) в группе сравнения; атипичная резекция печени — по 6 больных (20%) в обеих группах.

Все больные были оперированы в плановом порядке. Степень анестезиологического риска составила II по классификации ASA. Оперативные вмешательства у исследуемых пациентов выполняли в условиях комбинированного обезболивания: эндотрахеальный наркоз закисно-кислородной смесью (2:1) по полуоткрытому контуру с добавлением субнаркологических дозировок фторотана (0,7 об%); внутривенно вводили кетамин 2 мг/кг/ч; продленную перидуральную анестезию проводили 2% раствором лидокаина по 80 мг/ч через перидуральный катетер, последний был установлен на уровне VII–VI грудных позвонков. Для поддержания адекватного объема циркулирующей крови проводили предоперационную гемодилюцию физиологическим раствором (11 мл/кг) под контролем ЦВД и гематокрита, показатели поддерживали на уровне 80–90 мм вод. ст. и 30%, соответственно. Инфузионная терапия за время операции составляла 15 мл/кг/ч и включала кристаллоиды и коллоиды в соотношении 3:1, а также одногруппную свежзамороженную плазму (СЗП) в дозе 10–12 мл/кг, 6% раствор гидроксиэтилкрахмала 200/0,5 вводили в дозе 14 мл/кг. Темп диуреза составлял в среднем  $80 \pm 10$  мл/ч. Учитывая, что объем кровопотери не превышал  $600 \pm 100$  мл, эритроцитарная масса не переливалась. Продол-



Нормальная кривая гемовискозиметрии.

жительность операции составляла в среднем  $7 \pm 2$  ч. После завершения оперативного вмешательства всех больных перевели на продленную ИВЛ в отделение реанимации. Через 14–18 часов после операции, затем 1 раз в 24 часа в течение 3 суток вводили п/к клексан по 0,4 мл.

Для оценки состояния основных звеньев гемостаза определяли следующие классические лабораторные показатели: количество тромбоцитов, активированное парциальное тромбопластиновое время — АПТВ, протромбиновое время с расчетом протромбинового индекса (ПТИ), концентрация фибриногена, фибринолитическая активность крови (эглобулиновый метод), активность антитромбина III, содержание растворимых фибринмономерных комплексов — РФМК (орто-фенантролиновый тест) [2].

Параллельно с определением классических показателей проводили интегральную оценку функционального состояния гемостаза с помощью автоматизированной регистрации резонансных колебаний, возникающих при образовании, ретракции и лизисе сгустка (метод экспресс-гемовискозиметрии, анализатор АРП-01 «Меднорд», г. Томск). В процессе исследования в режиме реального времени строится кривая (см. рисунок), по которой рассчитываются амплитудные и хронометрические константы, характеризующие основные этапы гемокоагуляции и фибринолиза:

**г** — время реакции. Характеризует 1 и 2 фазы процесса свертывания крови, отражает протромбиновую активность крови и время начала образования сгустка, позволяет оценить функциональное состояние прокоагулянтного звена системы гемостаза. Норма: 5–7 мин.

**к** — константа тромбина. Характеризует время образования сгустка, соответствует I и II фазам процесса коагуляции крови. Норма: 4–6 мин.

**t** — константа свертывания крови. Соответствует периоду от конца видимого свертывания крови до начала ретракции сгустка. Характеризует III фазу свертывания крови. Норма: 30–47 мин.

**AM** — фибрин-тромбоцитарная константа крови (максимальная плотность сгустка). Характеризует структурные ре-

логические свойства образовавшегося сгустка (вязкость, плотность, эластичность). Норма: 500–700 отн. ед.

**T** — константа тотального свертывания крови (время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка). За этот период завершается формирование полноценного кровяного сгустка, начинаются процессы ретракции и спонтанного лизиса. Норма: 40–60 мин.

**F** — суммарный показатель ретракции и спонтанного лизиса сгустка. Характеризует полноценность ретракции и интенсивность фибринолиза. Норма: 10–20%.

**Ag** — интенсивность спонтанной агрегации тромбоцитов. Характеризует спонтанную агрегационную активность тромбоцитов. Норма: -4 — -12 отн. ед.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы «Statistica 6.0» методами непараметрической статистики. Использовали точный критерий Фишера и пакет ANOVA. Характер распределения вариантов определялся по критерию Колмогорова-Смирнова. Характер связи между явлениями исследовался с вычислением коэффициента корреляции Пирсона. Критический уровень значимости был принят  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Установлено, что во время обширных оперативных вмешательств на органах гепатопанкреатодуоденальной области изменяются основные показатели гемостаза, определяемые методом экспресс-гемовискозиметрии, и в течение трех суток послеоперационного периода достоверно отличаются от контрольных значений (табл. 2).

В сосудисто-тромбоцитарном звене на всех этапах исследования отмечается постепенное увеличение интенсивности спонтанной агрегации тромбоцитов ( $Ag$ ), достигающее наибольшего значения к 3-м суткам — на 55% больше контрольных значений. На травматичном этапе операции усиливается ферментативно-коагуляционное звено гемостаза. Данный факт подтверждается следующим: время начала образования сгустка ( $r$ ) уменьшается на 62%, снижаются константы тромбина ( $k$ ) на 39%, свертывания крови ( $t$ ) на 25% ( $p < 0,05$ ), тотального свертывания крови ( $T$ ) на 30% ( $p < 0,05$ ). Фибрин-тромбоцитарная константа крови ( $AM$ ) уменьшается на 14% ( $p < 0,05$ ). На последующих этапах происходит незначительное увеличение показателей. К 3-м суткам время начала образования сгустка ( $r$ ) было на 49% меньше, чем в контроле, константы тромбина ( $k$ ) — на 43% ( $p < 0,05$ ), тотального свертывания крови ( $T$ ) — на 19% ( $p < 0,05$ ). Константы свертывания крови ( $t$ ) и максимальная плотность сгустка ( $AM$ ) существенно не

Таблица 2

Периоперационная динамика показателей экспресс-гемовискозиметрии в основной группе ( $M \pm m$ )

| Показатель   | Значение показателей на этапах исследования |            |             |             |             |             |
|--------------|---|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|              | Контроль                                    | 1-й        | 2-й         | 3-й         | 4-й         | 5-й         |
| Ag, отн. ед. | -9,9±1,1                                    | -9,6±0,9   | -8,6±0,5    | -6,2±0,5*   | -5,6±0,4*   | -4,5±0,2*   |
| г, мин       | 5,5±0,3                                     | 3,8±0,1*   | 2,1±0,2*    | 2,6±0,1*    | 3,1±0,2*    | 2,7±0,1*    |
| k, мин       | 4,5±0,3                                     | 3,2±0,2    | 2,9±0,1*    | 3,1±0,2*    | 3,4±0,2     | 2,6±0,2*    |
| t, мин       | 39,8±1,9                                    | 37,2±1,5   | 30,0±1,4*   | 34,4±1,6    | 35,7±1,2    | 35,0±1,4    |
| AM, отн. ед. | 669,0±17,1                                  | 660,2±14,8 | 576,2±15,5* | 567,2±12,1* | 571,2±18,2* | 573,1±15,9* |
| T, мин       | 49,8±2,1                                    | 44,2±2,8   | 35,0±3,5*   | 40,1±2,9*   | 42,2±3,9    | 40,3±2,2*   |
| F, %         | 14,1±1,9                                    | 13,2±1,1   | 9,0±0,6     | 7,3±0,5*    | 8,2±0,7*    | 5,2±0,3*    |

Примечание. Здесь и в табл. 3–5: \* —  $p < 0,05$  в сравнении с контролем.

Таблица 3

Периоперационная динамика биохимических показателей гемостаза в основной группе ( $M \pm m$ )

| Показатель                        | Значение показателей на этапах исследования |                   |                   |                   |                   |                   |
|-----------------------------------|---|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                   | Контроль<br>( $n=20$ )                      | 1-й<br>( $n=30$ ) | 2-й<br>( $n=30$ ) | 3-й<br>( $n=30$ ) | 4-й<br>( $n=30$ ) | 5-й<br>( $n=30$ ) |
| Тромбоциты $\times 10^9/\text{л}$ | 223,5 $\pm$ 5,5                             | 222,3 $\pm$ 8,1   | 173,8 $\pm$ 7,5*  | 154,3 $\pm$ 8,6*  | 158,2 $\pm$ 6,9*  | 163,4 $\pm$ 7,3*  |
| ПТИ, %                            | 91,4 $\pm$ 1,1                              | 103,2 $\pm$ 1,2   | 86,2 $\pm$ 0,9    | 83,1 $\pm$ 1,9*   | 71,6 $\pm$ 1,5*   | 82,0 $\pm$ 1,3*   |
| Фибриноген, г/л                   | 3,4 $\pm$ 0,1                               | 3,2 $\pm$ 0,2     | 2,6 $\pm$ 0,2*    | 2,4 $\pm$ 0,1*    | 2,1 $\pm$ 0,1*    | 2,2 $\pm$ 0,1*    |
| АПТВ, с                           | 46,4 $\pm$ 1,0                              | 46,7 $\pm$ 0,8    | 30,1 $\pm$ 0,5*   | 32,1 $\pm$ 0,9*   | 33,3 $\pm$ 0,9*   | 30,2 $\pm$ 0,9*   |
| Антитромбин III, %                | 92,8 $\pm$ 1,0                              | 91,0 $\pm$ 2,9    | 80,1 $\pm$ 1,9*   | 86,3 $\pm$ 1,8    | 86,7 $\pm$ 1,4*   | 77,5 $\pm$ 1,6*   |
| ФА, мин                           | 172,3 $\pm$ 5,1                             | 202,2 $\pm$ 4,1*  | 260,1 $\pm$ 5,4*  | 294,1 $\pm$ 5,2*  | 284,1 $\pm$ 4,7*  | 298,4 $\pm$ 5,1*  |
| РФМК                              | 4,5 $\pm$ 1,0                               | 6,6 $\pm$ 0,4*    | 6,8 $\pm$ 0,6*    | 7,0 $\pm$ 0,4*    | 7,9 $\pm$ 0,5*    | 9,5 $\pm$ 0,6*    |

изменяются по сравнению с таковыми в конце операции. Фибринолитическая активность ( $F$ ) уменьшается на травматичном этапе операции на 37%, а к 3-м суткам снижается на 63% ( $p < 0,05$ ). Изменения показателей гемостаза, определяемых классическими лабораторными тестами, представлены в табл. 3.

Исходно нормальное количество тромбоцитов снижается на травматичном этапе и к концу операции (на 22 и 31%, соответственно,  $p < 0,05$ ). К первым и третьим суткам послеоперационного периода количество тромбоцитов существенно не меняется по сравнению с таковым в конце операции. В коагуляционном звене гемостаза развиваются следующие изменения. На травматичном этапе операции происходит снижение ПТИ на 19% от исходного, снижение концентрации фибриногена на 24% ( $p < 0,05$ ), снижение АПТВ на 35% ( $p < 0,05$ ). Затем, на 1-е сутки послеоперационного периода ПТИ уменьшается на 22% ( $p < 0,05$ ) от контрольного значения, концентрация фибриногена практически не меняется, АПТВ незначительно повышается. К 3-м суткам послеоперационного периода ПТИ повышается до 89,7% ( $p < 0,05$ ), фибриноген достигает 65%, АПТВ составляет 65% ( $p < 0,05$ ) относительно контроля. На травматичном этапе происходят изменения и в противосвертывающей системе: антитромбин III снижается на 14% ( $p < 0,05$ ). В конце операции и в первые сутки послеоперационного периода отмечается некоторое его повышение, однако на третьи сутки происходит снижение концентрации антитромбина на 17% ( $p < 0,05$ ). Выраженное угнетение ФА (на 51%,  $p < 0,05$ ) происходит на травматичном этапе, с последующим увеличением времени ФА к концу операции на 71% ( $p < 0,05$ ). В первые сутки показатель ФА незначительно снижается, а на третьи сутки вновь отмечается замедление времени ФА на 73% ( $p < 0,05$ ) относительно контроля. Определяемое количество РФМК в начале операции превышает контрольное значение на 47% ( $p < 0,05$ ). На всех последующих этапах происходит увеличение количества РФМК на 51, 55, 75, 111% ( $p < 0,05$ ), соответственно.

Таким образом, во время обширных оперативных вмешательств на органах гепатопанкреатодуоденальной области и в раннем послеоперационном периоде происходят изменения показателей экспресс-гемовискозиметрии и классических лабораторных тестов, характеризующих сосудисто-тромбоцитарное, коагуляционное и фибринолитическое

звено гемостаза. Увеличение показателя интенсивности спонтанной агрегации тромбоцитов ( $Ar$ ) сопровождается уменьшением количества тромбоцитов, что свидетельствует о выраженной активации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. В ферментативном звене отмечается выраженная гиперкоагуляция, обусловленная поступлением в кровь тромбопластических продуктов в связи с травматизацией тканей и стимуляцией симпатoadренальной системы. Уменьшаются время образования сгустка ( $r$ ), константы коагуляции ( $k$ ), свертывания крови ( $t$ ) и тотального свертывания крови ( $T$ ), т. е. происходит ускорение 1, 2 и 3 фазы свертывания крови. Этим изменениям показателей экспресс-гемовискозиметрии на травматичном этапе соответствует уменьшение ПТИ, количества фибриногена и АПТВ, которое остается сниженным вплоть до третьих суток послеоперационного периода. Фибрин-тромбоцитарная константа ( $AM$ ), уменьшается к концу операции и остается сниженной на последующих этапах, что сопряжено с уменьшением числа тромбоцитов и количества фибриногена. К концу операции и на третьи сутки послеоперационного периода уменьшается АТ-III, что свидетельствует о снижении антикоагуляционной активности. Функциональные изменения в фибринолитическом звене гемостаза характеризуются уменьшением на всех этапах исследования суммарного показателя ретракции и спонтанного лизиса сгустка ( $F$ ), отражающего интенсивность фибринолиза. Ему соответствуют изменения ФА, пики угнетения которых приходятся на конец операции и третьи сутки послеоперационного периода, и постепенное увеличение количества РФМК.

Между изменениями классических лабораторных показателей гемостаза и показателей экспресс-гемовискозиметрии выявлены корреляционные зависимости:

- снижение числа тромбоцитов соответствует повышению интенсивности спонтанной агрегации тромбоцитов  $Ar$  ( $r = -0,5$ ;  $p < 0,05$ );
- снижение числа тромбоцитов совпадает с уменьшением фибрин-тромбоцитарной константы  $AM$  ( $r = 0,4$ ; при  $p < 0,05$ );
- уменьшение АПТВ совпадает с укорочением времени реакции  $r$  ( $r = 0,9$ ; при  $p < 0,05$ );
- увеличение времени фибринолиза (ФА) соответствует снижению суммарного показателя ретракции и спонтанного лизиса сгустка  $F$ , ( $r = -0,7$ ;  $p < 0,05$ ).

Периоперационная динамика показателей экспресс-гемовискозиметрии в группе вмешательства ( $M \pm m$ )

| Показатель   | Значение показателей на этапах исследования |                   |                   |                   |                   |                   |
|--------------|---|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|              | Контроль<br>( $n=20$ )                      | 1-й<br>( $n=30$ ) | 2-й<br>( $n=30$ ) | 3-й<br>( $n=30$ ) | 4-й<br>( $n=30$ ) | 5-й<br>( $n=30$ ) |
| Аг, отн. ед. | -9,9±1,1                                    | -9,5±0,2          | -10,2±0,5         | -10±0,4**         | -9,8±0,6**        | -8,6±0,6**        |
| г, мин       | 5,5±0,3                                     | 3,6±0,2*          | 3,9±0,4*, **      | 3,8±0,3*, **      | 3,9±0,3*          | 4,2±0,2*, **      |
| к, мин       | 4,5±0,3                                     | 3,4±0,3           | 4,6±0,2**         | 4,4±0,3**         | 4,2±0,3           | 3,9±0,3**         |
| t, мин       | 39,8±1,9                                    | 37,4±1,5          | 41,6±1,6**        | 41,1±1,4**        | 39,2±1,3          | 38,6±1,4          |
| AM, отн.ед.  | 669,0±17,1                                  | 794,1±14,3*, **   | 735,6±13,3**      | 729,9±12,2**      | 721±12,3**        | 718,9±11,2**      |
| T, мин       | 49,8±2,1                                    | 44,4±3,8          | 50,1±3,9**        | 49,3±3,2          | 47,3±3,9          | 46,7±4,1          |
| F, %         | 14,1±1,9                                    | 13,6±1,3          | 11,0±1,2          | 12,5±1,4**        | 11,5±1,2          | 10,1±0,9**        |

**Примечание.** Здесь и в табл. 5: \*\* —  $p < 0,05$  в сравнении с основной группой (без коррекции).

Таким образом, анализ полученных результатов позволяет заключить, что интраоперационные изменения гемостаза при обширных операциях на органах гепатопанкреатодуоденальной области имеют общие закономерности. Происходит выраженная активация сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза, угнетение фибринолиза, умеренное снижение антикоагуляционной активности, накопление РФМК. Данные изменения соответствуют критериям предтромботического состояния, при котором возможно развитие внутрисосудистого свертывания крови или внутрисосудистого тромбообразования. Наибольшие изменения происходят на травматичном этапе операции и на 3-и сутки послеоперационного периода. При этом изменения показателей экспресс-гемовискозиметрии коррелируют с изменениями классических лабораторных показателей гемостаза. Исходя из этого, можно заключить, что при обширных операциях на органах гепатопанкреатодуоденальной области показатели экспресс-гемовискозиметрии достаточно адекватно отражают интраоперационные и ранние послеоперационные изменения основных звеньев гемостаза.

Исходя из полученных результатов, представляется целесообразным использовать для коррекции нарушений основных звеньев гемостаза низкомолекулярные гепарины (НМГ) и антиоксиданты (мексидол). Выбор фракционированных гепаринов обусловлен необходимостью ограничения чрезмерной активации свертывающей системы (НМГ угнетает Ха фактор и реактивирует фибринолиз, в том числе связанный с тканевым активатором плазминогена). При этом имеет значение время введения НМГ, так как предоперационное профилактическое введение подобных препаратов не представляется возможным с учетом выполнения пункции и катетеризации перидурального пространства. Согласно рекомендациям FDA США (1998), выполнение перидуральной (спинальной) пункции возможно только через 10–12 часов после введения НМГ. Применение НМГ накануне операции не играет значимой роли в коррекции гемостазиологических нарушений, так как изменения в системе гемостаза развиваются во время операции (через 4–6 часов от начала), а действие препарата заканчивается задолго до начала операции. Таким образом, становится актуальной возможность

интраоперационного введения НМГ 0,4 мл подкожно через 60 мин от начала операции.

Для эффективного ограничения избыточной агрегации тромбоцитов в качестве дезагреганта использовали антиоксидант мексидол. Мексидол ингибирует свободнорадикальные процессы, обладает антиоксидантными и мембранопротекторными свойствами. Особенностью мексидола является способность уменьшать агрегацию тромбоцитов за счет сохранения структурно-функциональной организации биомембран, уменьшения вязкости и увеличения их текучести, моделирования активности мембраносвязанных ферментов. Кроме того, мексидол повышает тканевой метаболизм, улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови. Учитывая этапы развития изменений в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза, мексидол вводили из расчета 5–6 мг/кг, предварительно растворив его в 400 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Время введения препарата больному устанавливали с учетом длительности операции, так чтобы пик концентрации приходился на травматичный этап операции. С учетом этого препарат начинали вводить через 60 мин от начала операции внутривенно капельно 200 мл/ч. Таким образом, совместное интраоперационное применение клексана и мексидола позволяет патогенетически воздействовать на разные звенья гемостаза, проводить своевременную адекватную коррекцию.

Установлено, что в результате интраоперационной патогенетической коррекции происходят улучшения показателей экспресс-гемовискозиметрии (табл. 4).

Интенсивность спонтанной агрегации тромбоцитов ( $Ar$ ) соответствует контрольному значению на всех этапах исследования и достоверно не изменяется. На травматичном этапе операции происходит уменьшение времени начала образования сгустка ( $r$ ) на 29% относительно контрольного показателя; константы тромбина ( $k$ ), свертывания крови ( $t$ ) и тотального свертывания крови ( $T$ ), максимальная плотность сгустка ( $AM$ ) статистически достоверно не изменяются и соответствуют контролю. Фибринолитическая активность ( $F$ ) снижается на 22%, тогда как в основной группе на 37%. В дальнейшем, на последующих этапах происходит нормализация практически всех показателей гемостаза, а время начала образования сгустка ( $r$ ) достоверно не отличается от предыдущего значения. На 3-и сутки послеоперационного периода происходит уменьшение времени на-

Таблица 5

Периоперационная динамика биохимических показателей гемостаза в группе вмешательства ( $M \pm m$ )

| Показатель                        | Значение показателей на этапах исследования |                 |                      |                      |                      |                      |
|-----------------------------------|---|-----------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
|                                   | Контроль<br>(n=20)                          | 1-й<br>(n=30)   | 2-й<br>(n=30)        | 3-й<br>(n=30)        | 4-й<br>(n=30)        | 5-й<br>(n=30)        |
| Тромбоциты $\times 10^9/\text{л}$ | 223,5 $\pm$ 5,5                             | 221,5 $\pm$ 5,1 | 206,1 $\pm$ 4,9**    | 198,5 $\pm$ 8,5**    | 200,9 $\pm$ 7,7**    | 207,2 $\pm$ 5,3**    |
| ПТИ, %                            | 91,4 $\pm$ 1,1                              | 99 $\pm$ 1,9    | 87 $\pm$ 1,3         | 89 $\pm$ 1,9         | 91 $\pm$ 1,7**       | 88 $\pm$ 1,5         |
| Фибриноген, г/л                   | 3,4 $\pm$ 0,1                               | 3,3 $\pm$ 0,3   | 3,2 $\pm$ 0,2        | 3,1 $\pm$ 0,2**      | 3,1 $\pm$ 0,2**      | 3,1 $\pm$ 0,1**      |
| АПТВ, с                           | 46,4 $\pm$ 1,0                              | 46,2 $\pm$ 0,5  | 48,6 $\pm$ 0,6**     | 47,4 $\pm$ 0,6**     | 46,1 $\pm$ 0,4**     | 45,8 $\pm$ 0,6**     |
| Антитромбин III, %                | 92,8 $\pm$ 1,0                              | 94 $\pm$ 1,4    | 92 $\pm$ 1,5**       | 88 $\pm$ 1,7         | 90 $\pm$ 1,3         | 93 $\pm$ 1,5**       |
| ФА, мин                           | 172,3 $\pm$ 5,1                             | 199,6 $\pm$ 5,3 | 228,5 $\pm$ 5,1*, ** | 207,1 $\pm$ 4,4*, ** | 200,8 $\pm$ 4,7*, ** | 203,5 $\pm$ 5,5*, ** |
| РФМК                              | 4,5 $\pm$ 0,1                               | 6,7 $\pm$ 0,5*  | 5,3 $\pm$ 0,3        | 5,4 $\pm$ 0,5        | 5,0 $\pm$ 0,4**      | 5,1 $\pm$ 0,3**      |

чала образования сгустка ( $r$ ) на 24% от контрольного показателя, а в основной группе на 49%. Константы тромбина ( $k$ ), свертывания крови ( $t$ ) и тотального свертывания крови ( $T$ ) статистически достоверно не отличаются от контроля. Активность фибринолиза ( $F$ ) уменьшается на 29%, тогда как в основной группе на 63%.

На фоне проводимой патогенетической коррекции происходит нормализация классических лабораторных показателей гемостаза (табл. 5).

Количество тромбоцитов, значения ПТИ, фибриногена, АПТВ и антитромбина изменяются в пределах контрольных показателей на всех этапах исследования. Фибринолитическая активность несколько замедляется на травматичном этапе операции на 20% ( $p < 0,05$ ) относительно контрольного значения; затем время ФА укорачивается, но так и не достигает контроля на последующих этапах. Повышенное в начале операции количество РФМК постепенно уменьшается и соответствует на третьи сутки контрольному показателю.

## Выводы

1. Нарушения основных звеньев системы гемостаза при обширных оперативных вмешательствах на органах гепатопанкреатодуоденальной области характеризуются развитием предтромботического состояния: усилением сосудисто-тромбоцитарного и гиперкоагуляционным состоянием ферментативного звеньев гемостаза, выраженным угнетением фибринолиза. По-

добные изменения сохраняются и усиливаются в послеоперационном периоде, что определяет необходимость их ранней диагностики и коррекции.

2. Показатели экспресс-гемовискозиметрии — интенсивность спонтанной агрегации тромбоцитов, время начала образования сгустка, константы тромбина, свертывания крови, тотального свертывания крови, фибрин-тромбоцитарная константа и суммарный показатель ретракции и лизиса сгустка, определяемые методом автоматизированной регистрации резонансных колебаний, коррелируют с классическими биохимическими показателями, обладают достаточно высокой чувствительностью и специфичностью.

3. Определение показателей гемовискозиметрии с помощью автоматизированной регистрации резонансных колебаний позволяют в более короткие сроки в режиме реального времени и с меньшими материальными затратами своевременно оценить интраоперационные нарушения основных звеньев гемостаза и прогноз их послеоперационного развития при обширных оперативных вмешательствах на органах гепатопанкреатодуоденальной области по сравнению с определением классических биохимических показателей.

4. Патогенетически обоснованное применение комплекса низкомолекулярного гепарина и антиоксиданта мексидола позволяет повысить эффективность коррекции интраоперационных нарушений основных звеньев системы гемостаза при обширных операциях на органах гепатопанкреатодуоденальной области.

## Литература

1. Wolfe W. G. (ed.) Major problems in clinical surgery. Philadelphia: Saunders; 1990.
2. Баркаган Э. С., Момот А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.; 2001.
3. Авдеев С. В. Анестезиологическое обеспечение при операциях резекции печени. Автореф...дис. д-ра мед. наук. М.; 2003.
4. Каменева Е. А., Григорьев Е. В., Разумов А. С. и др. Диагностика и коррекция нарушений гемостаза при тяжелой черепно-мозговой травме. Общая реаниматология 2006; 2 (1): 12–16.
5. Тютрин И. И. Инструментальная оценка системы гемостаза. Томск; 2000.
6. Буланов А. Ю., Городецкий В. М., Шулушко Е. М. Протокол терапии острой кровопотери: основные положения. Вестн. интенс. терапии 2004; 5: 193–195.
7. Демидова Н. Ю., Григорьев Е. В., Разумов А. С. и др. Нарушения компонентов системы гемостаза во время обширных операций на органах гепатопанкреатодуоденальной зоны. Вестн. интенс. терапии 2004; 5: 199–200.
8. Демидова Н. Ю., Григорьев Е. В., Разумов А. С. и др. Дифференцированный выбор антикоагулянтной терапии при обширных резекциях печени. Медицина в Кузбассе 2005; 1: 133–134.

Поступила 14.06.06