

УДК 616.136–007.64–089: 616.151–036.8

ОЦІНКА СТАНУ СИСТЕМИ ЗСІДАННЯ КРОВІ ПІСЛЯ ОПЕРАЦІЇ З ПРИВОДУ АНЕВРИЗМИ ЧЕРЕВНОЇ ЧАСТИНИ АОРТИ

П. І. Нікульніков, О. В. Ліксунов, А. В. Ратушнюк, Е. В. Луговської, І. М. Колеснікова, Л. М. Литвинова, О. П. Костюченко, Т. М. Чернищенко, О. В. Горницька, Т. М. Платонова

Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України, м. Київ, Інститут біохімії імені О. В. Палладіна НАН України, м. Київ

ESTIMATION OF STATE OF THE BLOOD COAGULATION SYSTEM AFTER THE OPERATION FOR ABDOMINAL AORTA ANEURYSM

P. I. Nikublnikov, O. V. Likunov, A. V. Ratushnyuk, E. V. Lugovskoy, I. M. Kolesnikova, L. M. Lytvynova, O. P. Kostyuchenko, T. M. Chernysbenko, O. V. Gornytska, T. M. Platonova

РЕФЕРАТ

За даними аналізу стану системи гемостазу у пацієнтів при аневризмі черевної частини аорти (АЧЧА) відзначено тенденцію до збільшення вмісту розчинного фібрину та D–димеру в плазмі крові після операції та зменшення цих показників на 3–тю добу. Вміст зазначених маркерів залежить від розмірів аневризми, наявності фібринових депозитів, строків від появи клінічних ознак до призначення відповідної терапії та застосування антикоагулянтів. Інформація про кореляцію між вмістом D–димеру та розчинного фібрину в динаміці лікування важлива для визначення ступеня активації системи зсідання крові пацієнтів та прогнозування тромботичних ускладнень

Ключові слова: аневризма черевної частини аорти; інтраопераційна крововтрата; розчинний фібрин; D–димер; протеїн С.

SUMMARY

Basing on data of analysis of the hemostasis system state in the patients, suffering abdominal aorta aneurysm, a tendency for raising of postoperative soluble fibrin and D–dimer content in the blood plasma and reduction of these indices on the third day was noted. The abovementioned markers content depends on the aneurysm size, the fibrin deposits presence, the terms from clinical signs beginning to the certain therapy administration and anticoagulants application. Information about correlation between content of D–dimer and soluble fibrin in the treatment dynamics is important for determination of activation degree in the patients blood coagulation system and the thrombotic complications prognosis.

Key words: abdominal aorta aneurysm; intraoperative blood loss; soluble fibrin; D–dimer; protein C.

Операції з приводу АЧЧА – найскладніші та найнебезпечніші в судинній хірургії, оперативна летальність при планових оперативних втручаннях без розриву аневризми становить від 5 до 15%, за її розриву – від 35 до 50% [1–3].

АЧЧА виникає внаслідок деградації середньої оболонки її стінки, у більшості спостережень її причиною є дегенеративні атеросклеротичні зміни, інші дослідники вважають, що вона утворюється у відповідь на зміни тканинних металопротеїназ, що зумовлює порушення цілісності стінки артерій. Ризик розриву АЧЧА становить 20% – при аневризмі діаметром понад 5 см, 40% – більше 6 см, понад 50% – 7 см і більше.

Характерним ускладненням АЧЧА є емболізація – закупорювання артерії тромбом з порушенням гемостатичного балансу. АЧЧА спричиняє порушення функціонування коагуляційної та фібринолітичної ланок гемостазу різного ступеня. Встановлений також прямий взаємозв'язок між геометрією стент–графта та ризиком утворення тромбів [4].

Хірургічне втручання супроводжується активацією системи зсідання крові, накопиченням у кровотоку специфічних молекулярних маркерів тромбофілії (фрагмент 1 + 2 протромбіну, тромбін–антитромбінний комплекс – ТАТ, розчинні фібрин–мономерні комплекси – РФМК, фібринопептид А, D–димер) та маркерів активації тромбоцитів (тромбоцитарний фактор 4, бета–тромбоглобулін) [5–8].

Проте, за невідкладних ситуацій, коли час для встановлення діагнозу обмежений, визначення маркерів активації тромбоцитів і фібринопептиду А неможливе через тривалість аналізу. Безпосередньо у стандартних зразках плазми крові пацієнтів можна визначити вміст фібриногену, РФМК, ТАТ, D–димеру. Ці параметри характеризують ступінь активації коагуляційної ланки системи гемостазу і можуть бути прогностичними маркерами ризику виникнення сер-

цево—судинних ускладнень, а також імпакт фактором розриву аневризми [9].

Метою роботи є оцінка стану системи зсідання крові у хворих при операції з приводу АЧЧА для визначення ступеня активації системи зсідання крові та прогнозування геморагічних або тромботичних ускладнень.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежені 23 пацієнта, всі чоловіки, з АЧЧА, віком у середньому 62 роки. У 2 хворих відзначено супраренальну локалізацію аневризми, у 2 — юкстаренальну, у 2 — розрив аневризми, у 17 — інфраренальну.

Під час операції всім хворим проводили інфузію розчину гепарину в дозі 0,5–1 мл (2500–5000 МО); після операції — призначали клексан у дозі 0,2–0,4 мл протягом 5 діб. Для попередження післяопераційної кровотечі використовували амінокапронову кислоту та антифібринолітичні препарати.

Для дослідження стану коагуляційної ланки системи гемостазу використовували такі тести: вміст в плазмі крові фібриногену, D–димеру, розчинного фібрину (РФ) [10], активність протеїну С (ПС) [11], активність антитромбіну III — за інструкцією фірми "Ренам" (Росія). Дослідження проводили до операції, відразу після та на 3–тю добу після неї.

Статистична обробка отриманих даних проведена за стандартним методом [12].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Лінійне протезування аорти виконане у 8 хворих, біфуркаційне орто—клубове протезування — у 10, орто—стегнове біфуркаційне протезування — у 5. Після операції заочеревинна кровотеча виникла у 2 хворих, що потребувало виконання повторного оперативного втручання. Значуще джерело кровотечі не знайдене. Померли 2 (8,6%) хворих від гострої серцево—судинної недостатності, що виникла на 8—му добу після операції, та поліорганної недостатності внаслідок гострої ниркової недостатності.

Кровотеча після операції виникла у 2% хворих після планової резекції АЧЧА, кровотеча, пов'язана з дефектом анастомозів — в 1,3% [13]. Менш частою причиною виникнення кровотечі при резекції АЧЧА є порушення здатності до зсідання крові. Під час пере-

тискання аорти виникає ішемія нижньої половини тулуба, що супроводжується підвищенням активності фібринолітичної системи, це спричиняє кровотечу [14, 15].

Для оцінки стану системи гемостазу у хворих з АЧЧА використано розроблену на основі визначення титру моноклональних антитіл тест—систему для одночасного визначення вмісту фібриногену, D–димеру та РФ у плазмі крові пацієнтів до і після оперативного втручання. Для аналізу антикоагуляційної ланки визначали активність ПС та антитромбіну III.

Вміст фібриногену корелює з розмірами аневризми та сумарним об'ємом тромбу. Тому вміст фібриногену вважають маркером, за допомогою якого можна визначити ступінь прогресування аневризми [16].

Накопичення в плазмі крові D–димеру та РФ свідчить про активацію системи фібринолізу на тлі підвищення активації коагуляційного каскаду. Інформація про вміст D–димеру та РФ важлива для визначення ступеня активації системи зсідання крові та виявлення порушення балансу між зсіданням крові та фібринолізом. Збільшення вмісту цих маркерів тромбофілії є показником виникнення тромботичних ускладнень [9, 10, 16–19].

Як показали результати дослідження, ще напередодні операції у 55% хворих значно підвищений вміст у плазмі крові фібриногену (від 4 до 7 г/л, у нормі 2–3 г/л), у 91% — РФ (від 13 до 128 мкг/мл, в нормі 3 мкг/мл), в усіх — D–димеру — від 171,2 до 1429 нг/мл, у нормі (70 ± 20) нг/мл. Активність фізіологічних антикоагулянтів у 80% хворих відповідала нормі (від 80 до 120%).

Таким чином, ще до операції у хворих виявлено значну активацію системи зсідання крові.

Оперативне втручання справляє суттєвий вплив на систему гемостазу і зумовлює зміни, які відзначають і після операції. Необхідне виявлення маркерів активації системи зсідання крові як показників ризику виникнення післяопераційних тромбоемболічних ускладнень [19, 20].

Проаналізований стан системи зсідання крові у хворих після операції з приводу АЧЧА, виявлене прогресуюче збільшення вмісту маркерів тромбофілії в плазмі крові хворих. Так, у 38% пацієнтів значно збільшений вміст фібриногену, у 95,2% — РФ, в усіх —

Показники системи зсідання крові у пацієнтів при АЧЧА до і після операції

Показник	Величина показника			
	в нормі	до операції	після операції	на 3–тю добу
Фібриноген, г/л	2–3	4,1	3,4	4,4
РФ, мкг/мл	До 3	22,7*	56,6*	21,6*
D–димер, нг/мл	70±20	362,8*	1273,9*	577,7*
ПС, %	80–120	89,6	78	90,7

Примітка. * — різниця показників достовірна у порівнянні з такими до операції (P < 0,05–0,01).

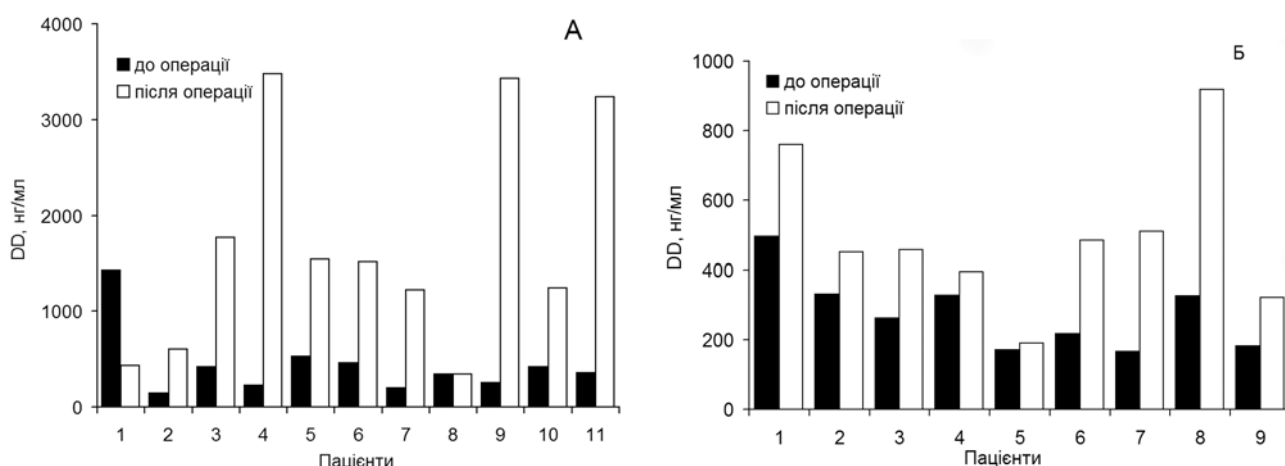


Рис. 1. Вміст D-димеру (DD) в плазмі крові хворих А—першої групи, Б—другої групи до і після операції.

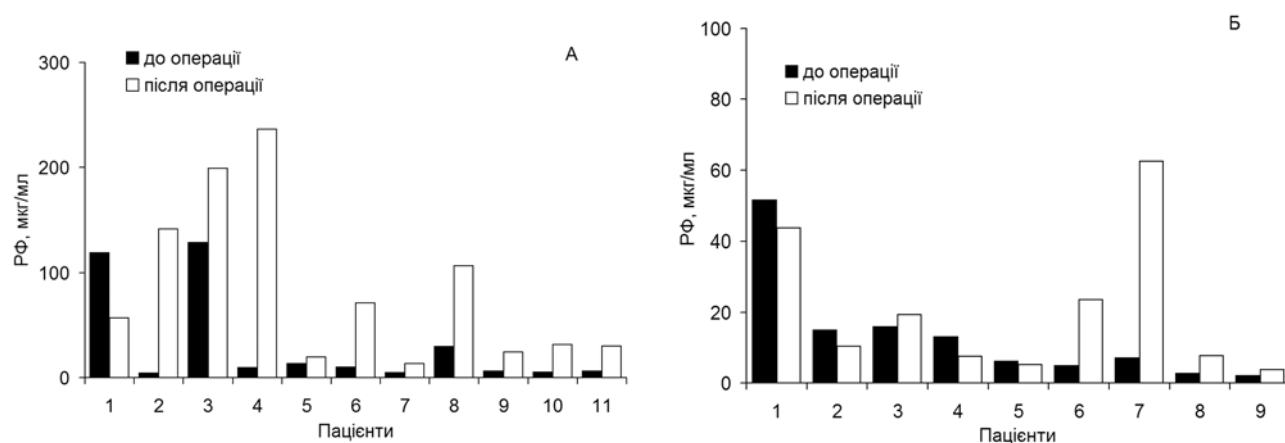


Рис. 2. Вміст РФ в плазмі крові хворих А—першої групи, Б—другої групи до і після операції.

D-димеру, у 35% — пригнічено активність ПС. Такі зміни в плазмовій ланці системи гемостазу свідчать про її гіперкоагуляційний стан. Виявлені також значні коливання цих показників як до операції, так і після неї (див. таблицю).

При різних способах оперативного втручання крововтрата у хворих різнилась. Так, у хворих, яким виконували біфуркаційне протезування аорти, частіше спостерігали кровотечу понад 1000 мл, при лінійному протезуванні аорти крововтрата була менше 1000 мл. Об'єм крововтрати під час операції також залежав від максимального діаметра аневризми (чим більший діаметр, тим більша крововтрата) та від товщини пристінкового тромбу в аневризмі (крововтрата більша за більшого пристінкового тромбу).

Для аналізу стану системи гемостазу пацієнти за клінічними ознаками розподілені на дві групи: до першої включені пацієнти з АЧЧА діаметром більше 7 см, великою крововтратою (понад 1,5 л) та великим обсягом оперативного втручання (тривалість операції більше 3 год); до другої групи — решта пацієнтів.

За даними дослідження в плазмі крові хворих першої групи значно більший вміст РФ та D-димеру як

до, так і після операції (рис. 1, 2). Високий вміст в плазмі крові D-димеру свідчить про активацію системи фібринолізу на тлі підвищення активності коагуляційного каскаду. Накопичення D-димеру у кровотоку дослідники вважають негативним показником [16, 17].

Проте, насправді це не завжди так. Проведений аналіз свідчить, що для трактування порушення балансу між зсіданням крові та фібринолізом необхідно аналізувати збільшення вмісту D-димеру тільки в сукупності з вмістом у плазмі крові РФ. Інформація про кореляцію між вмістом D-димеру та РФ важлива для визначення ступеня порушення балансу між системою зсідання крові та фібринолізом.

Тому для прогнозування виникнення тромбофілії у пацієнтів першої групи після операції необхідно було детально проаналізувати співвідношення вмісту в плазмі крові РФ і D-димеру.

Отримані дані свідчать про необхідність індивідуального підходу під час аналізу стану системи гемостазу у пацієнтів після операції з приводу АЧЧА. На рис. 3 представлені зміни вмісту маркерів тромбофілії в плазмі крові пацієнтів першої групи в ди-

наміці лікування. Як видно з представлених даних, в плазмі крові пацієнтів 3 і 8 у 1-шу добу після операції спостерігали підвищення рівня РФ і D-димеру, який знижувався практично до норми на 3-тю добу. Активність ПС на 3-тю добу після операції відповідала такій у нормі.

Накопичення D-димеру в плазмі крові цих пацієнтів є позитивною ознакою і свідчить про активацію фібринолітичної системи, що спрямоване на розщеплення фібринового згустку.

У пацієнта 2 також у 1-шу добу після операції виявлене значне підвищення рівня РФ на тлі відносно низького вмісту D-димеру. На 3-тю добу спостерігали значне зниження рівня РФ, тоді як вміст D-димеру майже не змінився. Такі результати свідчать про низьку активність фібринолітичної системи. Активність ПС на 3-тю добу після операції відповідала такій у нормі.

У хворого 1 вміст D-димеру до операції і у першу добу після неї високий. Вміст РФ після операції зменшувався, проте, на 3-тю добу — знов зростав до 140 мкг/мл, тоді як вміст D-димеру знижувався. Активність ПС становила 70% у порівнянні з нормою. Таке зниження рівня D-димеру в плазмі крові хворого на тлі підвищення рівня РФ свідчило про порушення балансу між зсіданням крові та фібринолізом, що є загрозою тромбоутворення.

Аналіз стану системи зсідання крові пацієнта 4 свідчив, що вміст РФ та D-димеру в плазмі крові дещо зменшувався на 3-тю добу, проте, залишався доволі високим (перевищення норми відповідно в 30 і 25 разів). Активність ПС у плазмі крові цього пацієнта значно знижена (40% від норми) і не відновилася на 3-тю добу, за такої ситуації необхідно додатково проводити відповідну терапію, оскільки на тлі високого рівня РФ (160 мкг/мл), D-димеру (1690 нг/мл) та зниженої активності ПС існує загроза виникнення тромбозу.

У пацієнта 5 вміст РФ на 3-тю добу після операції наблизений до норми. Накопичення D-димеру в плазмі крові є позитивною ознакою і свідчить про активацію фібринолітичної системи, що спрямована на розщеплення депозитів фібрину. Активність ПС на всіх етапах у межах норми.

Отже, аналізуючи зміни вмісту D-димеру та РФ в динаміці лікування, ми дійшли висновку, що для прогнозування тромботичних ускладнень слід аналізувати порушення балансу між системами зсідання крові і фібринолізу та ступеня гіперкоагуляції, тому важливою інформацією є визначення співвідношення між вмістом РФ і D-димеру. В розглянутих спостереженнях, коли на тлі збільшення вмісту РФ відзначали високий рівень D-димеру, його накопичення є наслідком відновлення балансу між системами зсідання крові та фібринолізу, активації фібринолітичної сис-

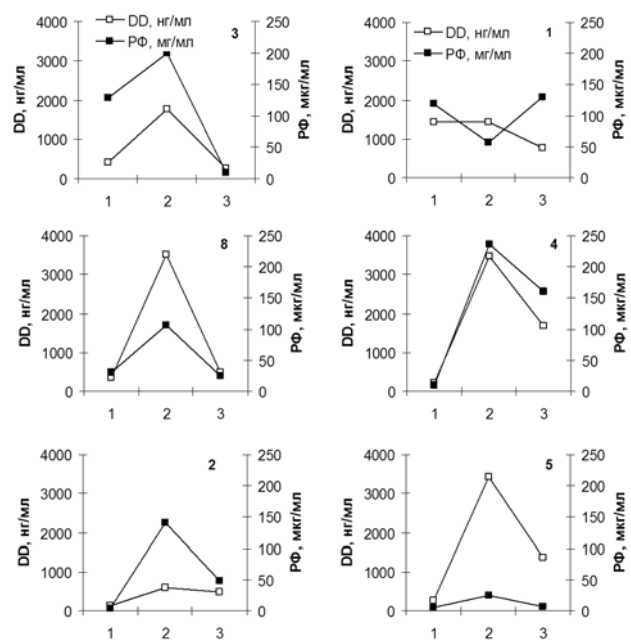


Рис. 3 Вміст РФ та D-димеру в плазмі крові у хворих першої групи до операції (1), відразу після операції (2) та на 3-тю добу (3).

теми та розщеплення фібрину, що є підставою для позитивного прогнозу.

ВИСНОВКИ

1. В плазмі крові пацієнтів, оперованих з приводу АЧЧА, виявлено тенденцію до підвищення рівня РФ і D-димеру та зменшення цих показників на 3-тю добу після операції.

2. Вміст зазначених маркерів залежить від розмірів аневризми, наявності фібринових депозитів, часу від появи клінічних ознак до призначення відповідної терапії та застосування антикоагулянтів.

3. Інформація про кореляцію між вмістом D-димеру та РФ, а також активність ПС важлива для визначення ступеня активації системи зсідання крові кожного пацієнта та прогнозування тромботичних ускладнень.

ЛІТЕРАТУРА

- Sakalihan N. Abdominal aortic aneurism / N. Sakalihan, R. Limet, O. D. Defawe // Lancet. — 2005. — Vol. 365. — P. 1577 — 1589.
- Aortic aneurism diameter and risk of cardiovascular mortality / A. R. Brady, F. G. R. Fowkes, S. G. Thompson, J. T. Powell // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2001. — Vol. 21. — P. 1203 — 1207.
- Immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurisms / F. A. Lederle, S. E. Wilson, G. R. Johnson [et al.] // New Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 346. — P. 1437 — 1444.
- Wua I. H. The significance of endograft geometry on the incidence of intraprosthetic thrombus deposits after abdominal endovascular grafting / I. H. Wua, P. C. Liangb, S. C. Huang // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. — 2011. — Vol. 38, N 6. — P. 741 — 747.
- Wallinder J. Haemostatic markers in patients with abdominal aortic aneurysm and the impact of aneurism size / J. Wallinder, D. Bergquist, A. E. Henriksson // Thromb. Res. — 2009. — Vol. 124, N 8. — P. 423 — 426.

6. Activated protein C—protein inhibitor complex: A new biological marker for aortic aneurysms / T. Kolbel, K. Strandberg, I. Mattiasson [et al.] // *J. Vasc. Surg.* — 2006. — Vol. 43, N 5. — P. 935 — 939.
7. Hemostatic markers before operation in patients with acutely symptomatic nonruptured and ruptured infrarenal abdominal aortic aneurysm / D. J. Adam, P. C. Haggart, C. A. Ludlam, A. W. Bradbury // *J. Vasc. Surg.* — 2002. — Vol. 35. — P. 661 — 665.
8. Activated coagulation in patients with shock due to ruptured abdominal aortic aneurysm / E. Skagius, A. Siegbahn, D. Bergqvist, A. Henriksson // *Eur. J. Endovasc. Surg.* — 2008. — Vol. 35. — P. 37 — 40.
9. Haemostatic factors and the risk of cardiovascular death in patients with coronary artery disease: the AtheroGene Study / P. E. Morange, C. Bickel, R. Schnabel [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2006. — Vol. 26. — P. 2793 — 2799.
10. Растворимый фибрин и D—димер при нормально протекающей беременности и при угрозе ее прерывания / Э. В. Луговской, И. Н. Колесникова, Н. Э. Луговская [и др.] // *Укр. биохим. журн.* — 2006. — Т. 78, № 4. — С. 120 — 129.
11. Платонова Т. М. Застосування активатора протеїну С з отрути щитомордника звичайного (*Agkistrodon halys halys*) для визначення активності протеїну С у плазмі крові за різних патологій / Т. М. Платонова, О. В. Горницька, Є. Д. Мороз // *Лаб. діагностика.* — 2001. — № 3. — С. 28 — 31.
12. Whitley E. Statistics review 6: Nonparametric methods / E. Whitley, J. Ball // *Crit. Care.* — 2002. — Vol. 6, N 6. — P. 509 — 513.
13. Веретенин В. А. Пути улучшения результатов лечения больных с аневризмой брюшной аорты: автореф. дис. ... д—ра мед. наук / В. А. Веретенин. — М., 2009. — 36 с.
14. Haemostatic factors, atherosclerosis and risk of abdominal aortic aneurysm / A. J. Lee, F. G. Fowkes, G. D. Lowe, A. Rumley // *Blood Coagul. Fibrinol.* — 1996. — Vol. 7. — P. 695 — 701.
15. Topology of the fibrinolytic system within the mural thrombus of human abdominal aortic aneurysms / X. Houard, F. Rouzet, Z. Touat [et al.] // *J. Pathol.* — 2007. — Vol. 212, N 1. — P. 20 — 28.
16. Raised plasma fibrinogen concentration in patients with abdominal aortic aneurysm / H. S. Al-Barjas, R. Ariens, P. Grant J. A. Scott // *Angiology.* — 2006. — Vol. 57, N 5. — P. 604 — 614.
17. Holmberg F. Coagulation and fibrinolysis after open infrarenal abdominal aortic aneurysm repair in a long—term perspective / F. Holmberg, D. Bergqvist, A. Siegbahn // *Thromb. Res.* — 1999. — Vol. 96, N 2. — P. 99 — 105.
18. Fibrin fragment D—dimer and the risk of future venous thrombosis / M. Cushman, A. R. Folsom, L. Wang [et al.] // *Blood.* — 2003. — Vol. 101, N 4. — P. 1243 — 1248.
19. Circulating markers of abdominal aortic aneurysm presence and progression / J. Golledge, P. S. Tsao, R. L. Dalman, P. E. Norman // *Circulation.* — 2008. — Vol. 118, N 23. — P. 2382 — 2392.
20. An activated state of blood coagulation and fibrinolysis in patients with abdominal aortic aneurysm / K. Yamazumi, M. Ojio, H. Okumura, T. Aikou // *Am. J. Surg.* — 1998. — Vol. 175, N 4. — P. 297 — 301.

