

УДК 617-089-072.1:616-005.1-08

К. В. Пучков, В. В. Иванов

## ЭНДОВИДЕОХИРУРГИЯ «МАЛЫХ ПРОСТРАНСТВ»: ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязанский областной центр эндохирургии

*Ключевые слова: эндохирургия, стресс, гемостаз, клиничко-экспериментальное исследование.*

Широкое внедрение в медицинскую практику эндовидеоскопических вмешательств происходит и в такой области, как операции на подкожной клетчатке и висцеральных клетчаточных пространствах. Многие классические методики (поясничная симпатэктомия, субфасциальная диссекция перфорантных вен голени и др.) постепенно вытесняются малоинвазивными операциями, несомненным преимуществом которых является четкая визуализация структур и достижение лучшего эстетического результата. Особенно это касается реконструктивно-восстановительных и пластических операций [10–12]. Практически ни у кого не вызывает сомнений целесообразность эндовидеоподдержки при проведении целого ряда подобных вмешательств. Развитие нового хирургического направления привело к появлению фундаментальных исследований в данной области.

Лечебный эффект в медицине, как правило, сопряжен с полисистемным многофакторным воздействием на организм больного [7, 9]. Исход любого заболевания зависит, с одной стороны, от физического состояния пациента, обусловленного основной патологией и наличием сопутствующих заболеваний, возраста, реактивности организма, а с другой — от вида, характера и объема медицинской помощи. Ведущими патогенетическими звеньями лапаро- и торакоскопических вмешательств являются изменения центральной гемодинамики и системной гемоперфузии, воздействие на крупные рефлексогенные области [14].

Особенностями оперативной техники в эндохирургии «малых пространств» является диссекция тканей по межфасциальным пространствам, заполненным соединительной и жировой тканями. Основными патогенетическими моментами, влияющими на безопасность и результат вмешательства, здесь являются кровопотеря, эмболизация капилляров жировой эмульсией и микротромбами в сочетании с выделением биологически активных веществ (серотонин, гистамин, тканевой тромбопластин и др.) и механическим повреждением сосудов и нервов. Это обуславливает развитие местного тканевого шока (тканевого апоптоза), что и определяет в

дальнейшем резистентность к инфекционным агентам, скорость развития репаративных процессов и восстановления дренажной функции лимфатической системы [3, 4, 13].

Целью настоящего исследования является анализ особенностей системы гемостаза (свертывающая, противосвертывающая и фибринолитическая системы, активность тромбоцитов) при выполнении эндоскопических вмешательств в хирургии «малых пространств» в эксперименте.

Работа выполнена на базе Рязанского областного центра эндохирургии и отделения клинической лабораторной диагностики Рязанской областной клинической больницы. Исследованы образцы крови, взятые у 146 больных. Изучались исходные показатели коагулограммы (концентрация фибриногена, фибринолитическая активность, толерантность плазмы к гепарину, тромбиновое время, активность фибриназы, протромбиновый индекс плазмы, суммарный индекс активности тромбоцитов с АДФ) и их динамика в процессе выполнения оперативного вмешательства и после взаимодействия с жировой аутоэмульсией. Последнее выполнялось после инкубации крови с жировой аутоэмульсией *in vitro* 2 часа при температуре 36,7°C (концентрация эмульсии — 0,03, 0,05 и 0,1 мл на 1 мл стабилизированной цитратом натрия крови). Аутоэмульсию получали путем механического диспергирования жировой ткани, взятой из подкожной клетчатки и/или большого сальника пациента, что исключало все проблемы гистосовместимости. Степень снижения адаптационных резервов определяли исходя из комплекса нейрофизиологических методик [1,5] и уровня стресс-индикаторных гормонов — адренокортикотропного (АКТГ) и пролактина [8]. Больные, включенные в исследование, не принимали препаратов, влияющих на сердечнососудистые рефлексы, у них не было выявлено гиперфункции надпочечников или щитовидной железы. Забор крови, инкубация и определение показателей проводились в соответствии с международными рекомендациями по лабораторной диагностике [2, 6]. В процессе оперативного вмешательства не применялись препараты крови, а также дезагреганты.

Предоперационное исследование состояния системы гемостаза не выявило каких-либо отклонений от нормы у всех больных. Исходный уровень активации неспецифических регуляторных систем у 106 человек (72,6%) характеризовался умеренным, у 40 (27,4%) — выраженным напряжением.

При хирургических вмешательствах происходили изменения преимущественно в противосвертывающей системе, что проявлялось в снижении уровня  $\text{os}_2$ -макроглобулина (на  $26,8 \pm 3,8\%$ ),  $\alpha_1$ -антитрипсина (на  $34,5 \pm 2,6\%$ ), антитромбина-III (на  $32,2 \pm 2,5\%$ ) и свободного гепарина (на  $12,1 \pm 1,9\%$ ). Индекс депрессии противосвертывающих механизмов коррелировал ( $r=0,9$ ) с показателем активности регуляторных

Таблица 1

## Изменения показателей коагуляции при оперативном вмешательстве

Показатель	Исходные значения (n=146)	Оперативное лечение	
		субкомпенсация регуляторных систем (n=134)	астенизация регуляторных систем или срыв адаптации (n=12)
Фибриноген, г/л	2,67±0,34	4,10±0,61	6,61±0,71
АЧТВ, с	46,2±1,47	34,60±0,75	26,50±0,63
Тромбиновое время, с	16,10±1,20	16,90±0,53	18,10±1,20
Протромбиновый индекс, ед.	0,87±0,12	0,97±0,11	1,00±0,11
Толерантность плазмы к гепарину	7'45''±1'25''	5'45''±25''	3'25''±35''

Таблица 2

## Система гемостаза при взаимодействии с аутожировой эмульсией при хирургическом стрессе

Показатель	Предоперационный период (n=146)	Оперативное лечение	
		субкомпенсация регуляторных систем (n=134)	астенизация регуляторных систем или срыв адаптации (n=12)
Фибриноген, г/л	2,1±0,68	1,96±0,21	0,86±0,12
Фибриноген В	+	++	++
АЧТВ, с	41,8±1,1	40,4±2,6	36,1±1,2
Тромбиновое время, с	18,1±1,2	13,6±1,2	10,2±1,5
Протромбиновый индекс, ед.	0,78±0,12	0,72±0,15	0,58±0,05
Толерантность плазмы к гепарину	2'18''±1'1''	2'4''±1'2''	1'8''±25''
Активность фибриназы, %	34,7±4,3	23,1±4,3	20,7±3,3
Фибринолитическая активность	11'15''±1'35''	12'15''±1'25''	18'25''±1'45''

систем, а также с уровнями АКГГ и пролактина. Другие показатели также изменялись (табл. 1).

Сравнение параметров свертывающей системы крови в предоперационном и послеоперационном периодах у пациентов с субкомпенсацией регуляторных систем с аналогичными показателями при срыве адаптации показало статистически достоверное увеличение активированного частичного тромбoplastинового времени (АЧТВ — на 23,4%), уменьшение концентрации фибриногена (на 61,2%) и толерантности плазмы к гепарину (на 42,6%). Следует отметить, что более выраженные изменения в системе гемостаза отмечаются у лиц с метаболическим синдромом. Оценка комплексного функционального состояния с применением нейрофизиологических методик и содержания стресс-гормонов выявила, что при субкомпенсации регуляторных систем наблюдаются столь же выраженные изменения гемостаза, как и при срыве адаптации.

В месте диссекции тканей и выполнения оперативного приема компоненты системы гемостаза взаимодействуют с компонентами поврежденной ткани, прежде всего с липидными комплексами. Результаты влияния жировой аутоэмульсии (в концентрации 0,1 мл на 1 мл крови) на показатели коагулограммы в условиях *in vitro* представлены в табл. 2.

Сравнение средних значений показателей коагулограммы в магистральном кровотоке и при взаимодействии с жировой аутоэмульсией выявило следу-

ющую динамику: в предоперационном периоде жировая аутоэмульсия влияет только на толерантность плазмы к гепарину (снижение на 72,3%), активность фибриназы (снижение на 65,3%) и фибринолитическую активность (снижение на 75,3%). При активации стрессорных механизмов взаимодействие жировой аутоэмульсии с компонентами системы гемостаза приводит к изменению показателей в сторону гипокоагуляции, при этом отмечается снижение уровня фибриногена на 2,14–5,75, увеличением АЧТВ на 5,8–10,1 с. Протромбиновый индекс уменьшается на 0,42 ед. только при астенизации регуляторных систем. Тромбиновое время изменяется на 3,3–7,9 с.

Сравнение средних параметров свертывающей системы крови у пациентов с различной степенью компенсации хирургического стресса выявило статистически значимые различия ряда показателей. Отмечено снижение уровня фибриногена (на 56,1%), тромбинового времени (на 25,1%), протромбинового индекса (на 19,4%) и фибринолитической активности (на 50,1%) при срыве адаптации по сравнению с субкомпенсацией.

Аутоэмульсия, полученная из подкожного жира, достаточно сильно влияла на индуцированную активность тромбоцитов. Снижение функциональных свойств составляло от 30 до 80%. Данный эффект являлся дозозависимым, при увеличении концентрации жировой эмульсии в инкубационной среде

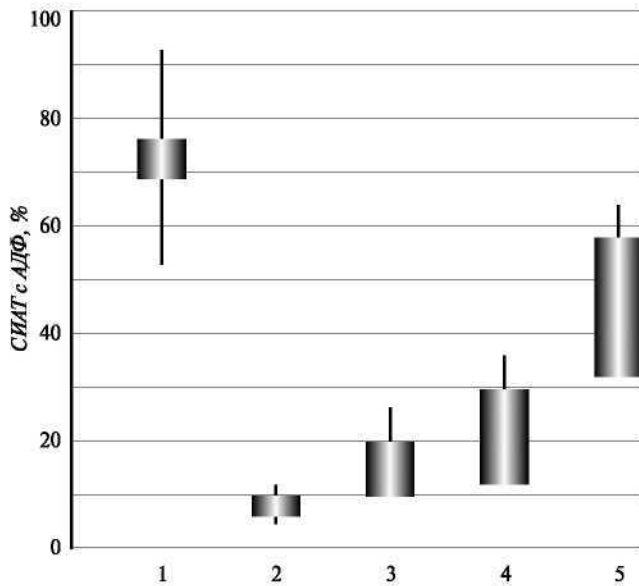


Рис. 1. Динамика суммарного индекса активности тромбоцитов (СИАТ) при взаимодействии с жировой аутоэмульсией. 1 — исходные значения; 2, 3, 4 — инкубация тромбоконцентрата с соматической жировой аутоэмульсией (0,1, 0,05 и 0,03 мл на 1 мл крови); 5 — инкубация тромбоконцентрата с висцеральной жировой аутоэмульсией.

отмечается и большая степень снижения функциональной активности тромбоцитов. Следует отметить и тот факт, что сравнительные исследования с жировой эмульсией из подкожной клетчатки и висцеральным (сальник) жиром дали различные результаты. Совместная инкубация крови с висцеральным жиром практически не приводила к статистически достоверным изменениям в свертывающей системе. В отношении тромбоцитарного звена гемостаза проявлялась сходная реакция — уменьшение суммарного индекса активности тромбоцитов с АДФ доходило только до нижней границы нормы (рис. 1).

Различия адаптационного потенциала организма проявлялись и при взаимодействии тромбоконцентрата с жировой аутоэмульсией. Операционный стресс ведет к увеличению функциональной активности тромбоцитов у всех больных с метаболическим синдромом (в среднем на  $18,3 \pm 2,1\%$ ). У пациентов без метаболического синдрома достоверного различия суммарной функциональной активности в послеоперационном периоде выявлено не было. Инкубация тромбоконцентрата с жировой аутоэмульсией снижала суммарный индекс активности тромбоцитов с АДФ на 47%. Добавление в среду инкубации физиологического активатора (адреналин — 10 нмоль/л) приводило к росту активности до субнормальных величин у пациентов с субкомпенсацией функциональных систем, причем статистически достоверного различия с исходным уровнем не было. При срыве адаптации индуцирование активности тромбоцитов адреналином практически не происходило (рис. 2).

Современные научные знания о системе гемостаза позволяют рассматривать ее как один из важных составных компонентов комплекса защитных реакций

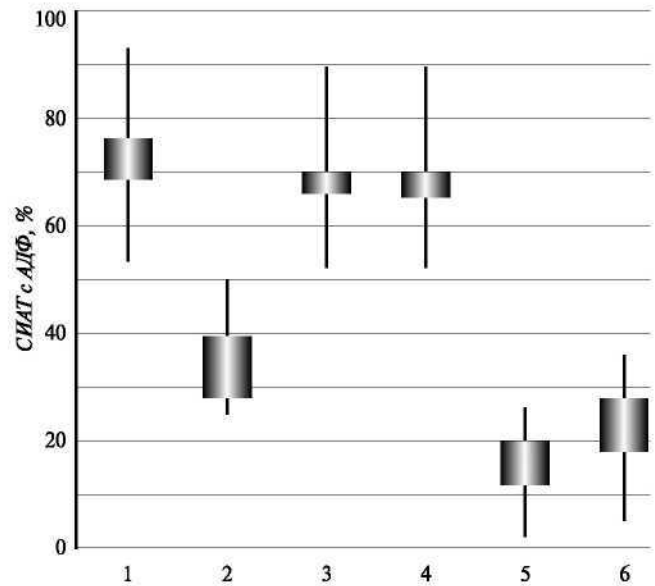


Рис. 2. Суммарный индекс активности тромбоцитов (СИАТ) при хирургическом стрессе.

Субкомпенсация: 1 — исходные значения, 2 — инкубация с жировой аутоэмульсией, 3 — инкубация с жировой аутоэмульсией и адреналином; декомпенсация: 4 — исходные значения, 5 — инкубация с жировой аутоэмульсией, 6 — инкубация с жировой аутоэмульсией и адреналином.

организма в ответ на хирургическую агрессию. В ходе оперативного вмешательства происходят закономерные изменения в свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической системах. В проведенном исследовании показаны системные изменения, связанные с уровнем адаптационных резервов. Изменения в системе гемостаза в магистральном кровотоке и на местном уровне носят разнонаправленный характер. В системной гемодинамике в ходе вмешательства отмечается гиперкоагуляция, причем ее степень зависит от уровня активации системных неспецифических механизмов регуляции. На местном уровне происходят значительные изменения в каскадной системе свертывания. Уменьшается активность по внешнему и внутреннему механизмам свертывания, снижается способность переводить фибрин-мономер в нерастворимый фибрин-полимер (фибриновая активность), отмечается депрессия системы фибринолиза.

Таким образом, взаимодействие с компонентами жировой эмульсии на местном уровне приводит к гипофибриногенемии и снижению коагуляционного потенциала на фоне нарушенного фибриногенеза. Патогенетически это объясняется абсорбцией фибриногена на компонентах соединительной ткани, взаимодействием ферментных систем с липидными комплексами и группами, ингибированием тромбина фосфолипидными компонентами биомембран (прежде всего фосфатидилсерин и фосфатидилинозитол), конкордантными изменениями ферментных систем в ответ на гипофибриногенемии. Несомненно, что это небольшая часть значительного комплекса тканевых реакций на повреждение. В случае астенизации регуляторных систем или при срыве адаптации системная

гиперкоагуляция не компенсирует местных изменений. При срыве адаптации явления декомпенсации затрагивают все уровни регулирования и функционирования системы гемостаза. В ответ на снижение концентрации фибриногена реципрокно увеличивается тромбиновое время, однако в ходе эксперимента отмечено его снижение, что говорит об участии в реализации ряда эффектов тканевых ферментных компонентов. Следует отметить, что в ходе исследования впервые показана биологическая гетерогенность жировой ткани. Висцеральный жир оказывает значительно меньшее местное гипокоагуляционное воздействие, чем соматический.

Тромбоцитарное звено гемостаза также задействовано в системном ответе на операционную травму — отмечается небольшое увеличение его функциональной активности в ходе вмешательства. На местном уровне выявлен феномен «липидной депрессии», который носит дозозависимый характер и во многом обусловлен степенью активации регуляторных систем. При срыве адаптации или астензации регуляторных систем отмечается феномен тахифилаксии к адекватному и физиологическому стимулятору агрегации тромбоцитов — адреналину.

#### Выводы

1. Система гемостаза в значительной степени задействована в процессе компенсации стрессорных повреждений. В системном кровотоке и на местном уровне отмечаются противоположные по своему характеру процессы. Впервые выявлена биологическая неоднородность висцеральной и соматической жировой ткани в плане влияния на местный гемостаз.

2. Уровень стрессовой активности влияет как на выраженность системных изменений, так и на происходящие изменения в органах и тканях, являющихся объектом хирургического воздействия. Активация регуляторных механизмов при хирургическом стрессе, не выходящем за пределы физиологических норм, приводит к уменьшению индуцированных на местном уровне изменений. У больных с адекватной реакцией и субкомпенсацией регуляторных механизмов эти местные изменения носят конкордантный характер и коррелируют с межсистемными. При срыве адаптации корреляционные связи не прослеживаются или носят дискордантный характер, причем местные изменения не только не компенсируются системными, но и зачастую носят разнонаправленный характер.

3. Функциональная активность тромбоцитов в значительной степени обусловлена тканевым повреждением. Стрессорная реакция увеличивает ее, однако более выраженные изменения происходят на местном уровне. Феномен «липидной депрессии» агрегационной способности тромбоцитов зависит не только от концентрации липидных комплексов, но и от состояния адаптационных резервов. Хирургичес-

кий стресс, выходящий за пределы физиологической компенсации, обуславливает феномен тахифилаксии тромбоцитарного звена гемостаза, что отражает системную декомпенсацию в процессе регуляции. Следует отметить, что метаболический синдром является фактором риска более выраженных индуцированных изменений системы гемостаза при хирургическом стрессе.

#### Литература

1. Баевский Р. М., Кириллов О. И., Клецкин С. З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. — М.: Наука, 1984.
2. Баркаган З. С. Введение в клиническую гемостазиологию. — М.: Ньюдиамед, 1998.
3. Бышевский А. П., Кожевников В. Н. Свертываемость крови при реакции напряжения. — Свердловск, 1986.
4. Вашкин В. К., Петров М. Н. Ультраструктура и функции тромбоцитов человека. — Л.: Наука, 1992.
5. Воскресенский А. Д., Вентцель М. Д. Статистический анализ сердечного ритма и показателей гемодинамики в физиологических исследованиях. — М.: Наука, 1974.
6. Лабораторные методы исследования системы гемостаза / Балуда В. П., Баркаган З. С., Гольдберг Е. Д. и др. — Томск, 1998.
7. Мышкин К. И. Послеоперационная болезнь: эндокринные аспекты. — Саратов: Изд-во Саратовского ун-та, 1983.
8. Мышкин К. И. Роль желез внутренней секреции в адаптации организма человека к операционной травме. — Саратов: Изд-во Саратовского ун-та, 1978.
9. Теодореску-Ексарку И. Общая хирургическая агресология / пер. с румынск. — Бухарест, 1972.
10. August D., Wilkins E. // *Surgery*. - 1994. - Vol. 115, No. 6. - P. 663-668.
11. Camilleri I., Malata C., Stavrianos S., McLean N. // *Dr. J. Plast. Surg.* - 1996. - Vol. 49, No. 6. - P. 346-351.
12. Fuente del Campo A. // *Ann. Chir. Plast. Esthet.* — 1995. - Vol. 40, No. 2. - P. 182-188.
13. Hawkey C.L., Stirling L. // *Thromb. Res.* - 2001. - Vol. 32, No. 2. - P. 223-227.
14. Shaw J.H.F., Wolfe R.R. // *Ann. Surg.* - 1989. - Vol. 207. - P. 63-72.

Поступила в редакцию 26.03.2006.

#### "SMALL SPACES" ENDOVIDEOSURGERY: FEATURES OF HEMOSTASIS SYSTEM RESPONSE

K. V. Puchkov, V. V. Ivanov

Ryazan State Medical University, Ryazan Oblast Centre of Endosurgery

*Summary* — The paper provides results of clinical and experimental research of blood coagulation, anticoagulation, fibrinolytic systems and functional activity of thrombocytes during endosurgery procedures in cellular tissue spaces. As is shown, the clotting systems on local and system levels are different, and the changes depend on a stress reaction level.

*Pacific Medical Journal, 2007, No. 4, p. 58-61.*