

РЕАЛИЗАЦИЯ ОБЩЕГО АДАПТАЦИОННОГО СИНДРОМА В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА НА МЕСТНОМ И СИСТЕМНОМ УРОВНЯХ ПРИ ЭНДОВИДЕОСКОПИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ

В.В. Иванов

Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И. П. Павлова

В проведенном клинико-экспериментальном исследовании приведены результаты изучения свертывающей, противосвертывающей, фибринолитической систем и функциональной активности тромбоцитов при выполнении эндовидеохирургических вмешательств. Показаны различия в системе гемокоагуляции на местном и системном уровнях, зависимость происходящих изменений от уровня стресс-реакции.

Ключевые слова: *эндохирургия, стресс, гемостаз*

Широкое внедрение в медицинскую практику эндовидеоскопических вмешательств происходит не только в абдоминальной хирургии, но и в такой области, как оперативные вмешательства в подкожной клетчатке и фасциальных пространствах. Многие классические методики (поясничная симпатэктомия, субфасциальная диссекция перфорантных вен голени и др.) постепенно вытесняются малоинвазивными операциями, несомненным преимуществом которых является четкая визуализация структур, достижение лучшего эстетического результата. Особенно это касается реконструктивно-восстановительных, пластических операций [10, 11, 13]. Практически ни у кого не вызывает сомнений целесообразность эндовидеоподдержки при проведении целого ряда подобных вмешательств. Развитие нового хирургического направления привело к появлению целого ряда 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, обусловленного развитием основной специфической патологии (болезни), наличия 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, заполненных соединительной и жировой тканями. Основными патогенетическими моментами, влияющими на безопасность и результат, являются: кровопотеря, эмболизация капилляров, лимфатических сосудов жировой эмульсией и микротромбами в сочетании с выделением биологически активных веществ (серотонин, гистамин, тканевой тромбопластин и др.) и механическим повреждением сосудов, нервов. Это обуславливают развитие местного тканевого шока (тканевого апоптоза), что и определяет в дальнейшем резистентность к инфекционным агентам, скорость развития репаративных процессов и восстановление дренажной функции лимфатической системы [3, 4,12].

Целью настоящего исследования является клинико-экспериментальное изучение особенностей патогенеза системы гемостаза (свертывающая, противосвертывающая и фибринолитическая системы, активность тромбоцитов) при выполнении эндоскопических вмешательств, и в хирургии «малых пространств».

Материалы и методы

Исследование проведено на базе ГУЗ «Рязанская областная клиническая больница». Исследованы образцы крови, взятые у 146 больных, оперированных на органах брюшной полости, малого таза и клетчаточных пространствах минимальноинвазивным доступом с использованием создания «рабочего» пространства с помощью CO₂. 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. В условиях эксперимента (инкубация образцов крови в условиях углекислотной среды *in vitro* 2 часа, T=36,7°C с жировой аутоэмульсией в концентрациях: 0,03; 0,05 и 0,1мл на 1 мл стабилизированной цитратом натрия крови) оценивались те же клинические показатели коагулограммы. Жировую аутоэмульсию получали путем механического диспергирования жировой ткани взятой из подкожной жировой ткани и/или большого сальника в углекислотной среде. Особенностью данного исследования является использование жировой аутоэмульсии, что исключает все аспекты гистосовместимости. Определение степени снижения адаптационных резервов определяли исходя из комплекса нейрофизиологических методик [1, 5] и уровня стресс-индикаторных гормонов АКТГ и пролактина [8]. Больные, включенные в исследование, не принимали препаратов, влияющих на кардиоваскулярные рефлексы, у них не выявлено признаков 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.

Результаты и их обсуждение

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

При выполнении лапароскопических вмешательств происходят изменения преимущественно в противосвертывающей системе, что проявляется в снижении уровня α 2-макроглобулина (на $26,8 \pm 3,8\%$, $p < 0,05$), α 1-антитрипсина (на $34,5 \pm 2,6\%$, $p < 0,05$), антитромбина-III (на $32,2 \pm 2,5\%$, $p < 0,05$), и несколько меньше свободного гепарина (на $12,1 \pm 1,9\%$, $p < 0,05$). Индекс депрессии противосвертывающих механизмов с $r = 0,9$ коррелирует с показателем активности регуляторных систем, а также с уровнем гормонов – индикаторов стрессовой активности – АКТГ, пролактином. Другие показатели также изменяются в ходе оперативного вмешательства (таб.1).

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:	<i>2,67±0,34</i>	<i>4,1±0,61</i> ($p < 0,05$)	<i>6,61±0,71</i> ($p < 0,05$)
АЧТВ, с:	<i>46,2±1,47</i>	<i>34,6±0,75</i> ($p < 0,05$)	<i>26,5±0,63</i> ($p < 0,05$)
Тромбиновое время, с:	<i>16,1±1,2</i>	<i>16,9±0,53</i> ($p > 0,05$)	<i>18,1±1,2</i> ($p > 0,05$)
Протромбиновый индекс, ед.	<i>0,87±0,12</i>	<i>0,97±0,11</i> ($p > 0,05$)	<i>1,0±0,11</i> ($p > 0,05$)
Толерантность плазмы к	<i>7'45"±1'25"</i>	<i>5'45"±25"</i> ($p < 0,05$)	<i>3'25"±35"</i> ($p < 0,05$)

гепарину

p- достоверность различий пред- и послеоперационных показателей.

Сравнение средних параметров свертывающей системы крови в предоперационном и послеоперационном периоде у пациентов с субкомпенсацией регуляторных систем от аналогичных изменений при срыве адаптации показало ($p < 0,05$): увеличение АЧТВ на 23,4%, уменьшение фибриногена на 61,2%, и толерантности плазмы к гепарину на 42,6%. Следует отметить, что более выраженные изменения в системе гемостаза отмечаются у пациентов с метаболическим синдромом. Проведенная оценка комплексного функционального состояния с применением нейрофизиологических методик и содержания стресс-гормонов выявила, что при субкомпенсации регуляторных систем у них 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 в среде CO₂. Результаты влияния жировой аутоэмульсии (в концентрации 0,1мл на 1 мл крови) на показатели коагулограммы в условиях *in vitro* представлены в таблице 2.

Таблица 2

Система гемостаза при взаимодействии с аутожировой эмульсией при хирургическом стрессе (в условиях *in vitro*).

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

p- достоверность различий пред- и послеоперационных показателей.

Сравнение средних значений показателей коагулограммы в магистральном кровотоке и при взаимодействии с жировой аутоэмульсией выявило следующую динамику: в предоперационном периоде жировая аутоэмульсия влияет только на толерантность плазмы к гепарину (снижение показателя на 72,3%), активность фибриназы (уменьшение на 65,3%) и фибринолитическую активность (уменьшение показателя 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 определяемого фибриногена на 2,14-5,75 г/л (52,1 – 86,2%) ($p < 0,05$), увеличением АЧТВ на 5,8 – 10,1 с (16,7 – 37,7) ($p < 0,05$). Протромбиновый индекс уменьшается на 0,42 ед (42%) только

при астенизации регуляторных систем. Тромбиновое время изменяется на 3,3 – 7,9 (19,5 – 43,6%) ($p < 0,05$).

Сравнение средних параметров свертывающей системы крови у пациентов с различной степенью компенсации хирургического стресса выявило различия ($p < 0,05$) ряда показателей: отмечается снижение фибриногена на 56,12%, тромбинового времени на 25,1%, протромбинового индекса на 19,4%, фибринолитической активности на 50,1% при срыве адаптации по сравнению с субкомпенсацией.

При исследовании суммарного индекса активности тромбоцитов (СИАТ) крови при активировании их функции АДФ были получены следующие результаты (рис. 1).

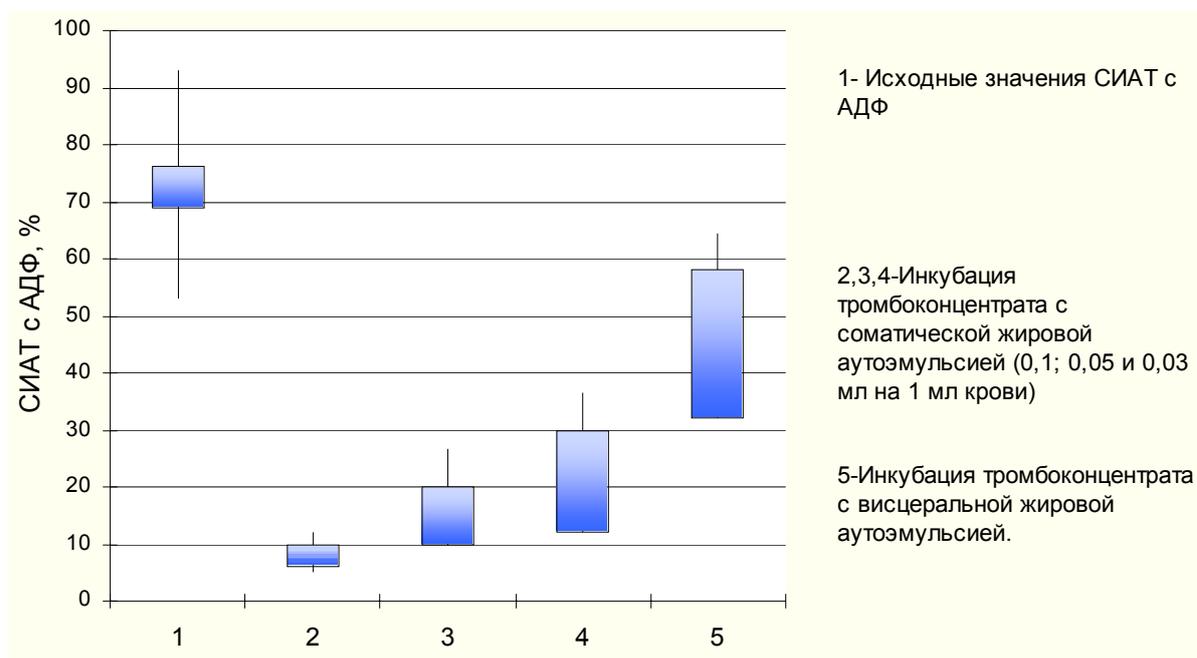


Рис. 1. Динамика суммарного индекса активности тромбоцитов при взаимодействии с аутожировой эмульсией

Жировая аутоэмульсия, полученная из подкожного жира, достаточно сильно влияет на индуцированную активность тромбоцитов. Снижение функциональных свойств составляет от 30 до 80 %. Данный эффект является дозозависимым, при увеличении концентрации жировой эмульсии в инкубационной среде отмечается и большая степень снижения функциональной активности тромбоцитов (группы 2,3,4).

Следует отметить и тот факт, что проведенные сравнительные исследования с жировой эмульсией из подкожной клетчатки и висцеральным (сальник) жиром дали различные между собой результаты. Совместная инкубация крови с висцеральным жиром практически не приводит к статистически достоверным изменениям в свертывающей системе. В отношении тромбоцитарного звена гемостаза проявляется сходная реакция - уменьшение СИАТ с АДФ происходит только до нижней границы нормы.

Различия адаптационного потенциала организма проявляются и при взаимодействии тромбоконцентрата с жировой аутоэмульсией. Результаты исследования функциональных свойств тромбоцитов у больных с различным уровнем компенсации хирургического стресса приведены в рисунке 2.

Рис. 2. Суммарный индекс активности тромбоцитов при хирургическом стрессе.

Операционный стресс ведет к увеличению функциональной активности тромбоцитов у всех больных с метаболическим синдромом (в среднем на $18,3 \pm 2,1\%$ $p < 0,05$). У пациентов без метаболического синдрома достоверного различия суммарной функциональной активности в послеоперационном периоде выявлено не было. Инкубация тромбоконцентрата с жировой аутоэмульсией снижает СИАТ с АДФ на 47% ($p < 0,001$). Добавление в среду инкубации физиологического активатора – адреналина (10 нмоль/л) приводит к росту активности до субнормальных величин у пациентов с субкомпенсацией функциональных систем, причем статистически достоверного различия с исходным уровнем нет. При срыве адаптации индуцирование активности тромбоцитов адреналином практически не происходит.

Современные научные знания о системе гемостаза позволяют рассматривать ее как один из важных составных компонентов комплекса защитных реакций организма в ответ на хирургическую агрессию. В ходе хирургического вмешательства происходят закономерные изменения в свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической системах. В проведенном исследовании четко показаны системные изменения, связанные с уровнем адаптационных резервов. Изменения в системе гемостаза в магистральном кровотоке и на местном уровне носят разнонаправленный характер. В системной гемоциркуляции, в ходе проведения хирургического 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 (фибриназная активность), отмечается депрессия системы фибринолиза.

Таким образом, взаимодействие с компонентами жировой эмульсии на местном уровне приводит к гипофибриногенемии, снижению коагуляционного потенциала на фоне нарушенного фибриногенеза. Патогенетически это объясняется: абсорбцией фибриногена на компонентах соединительной ткани; взаимодействием ферментных систем с липидными комплексами и группами; ингибирование тромбина фосфолипидными компонентами биомембран, прежде всего фосфатидилсеринем и фосфатидилинозитолом; конкордатные изменения ферментных систем на гипофибриногенемии. Несомненно, что это небольшая часть значительного комплекса

тканевых реакция на повреждение. В случае астенизации регуляторных систем или 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 уровня фибриногена реципрокно увеличивается тромбиновое время, однако в ходе эксперимента отмечено снижение тромбинового времени, 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 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 астенизации 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 функциональную активность, 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. Хирургический 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. - 221 с.
2. Баркаган З. С. Введение в клиническую гемостазиологию. – «Ньюдиамед». - М., 1998
3. Бышевский А.П., Кожевников В.Н. Свертываемость крови при реакции напряжения.-Свердловск, 1986.
4. Вашкинель 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. - 164 с.
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 Саратов. ун-та. 1983. - 152 с.
8. Мышкин К.И. Роль желез внутренней секреции в адаптации организма человека к операционной травме. - Саратов: Изд-во Саратов. ун-та. 1978. - 184 с.
9. Теодореску-Ексарку И. Общая хирургическая агрессология: Пер. с чешск. - Бухарест, 1972. - 572 с.
10. August D., Wilkins. E., Breast reconstruction in older women. *Surgeru.* 1994;115,6,663-668
11. Camilleri I., Malata C., Stavrianos S., McLean N., A review of 120 Becker permanent tissue expanders in reconstruction of the breast/ - *Dr J Plast Surg.* 1996; 49, 6, 346-351
12. Hawkey C.L. Stirling L. Haemostatic changers following surgery.-*Thromb. Res.* – 2001.- Vol. 32., №2.-P.223-227
13. Lifting sous-perioste avec assistance endoscopique: Place de l'endoscopie analusee a propos de 226 cas. Fuente del Campo A. *Ann Chir Plast Esthet* 1995, 40,2 182-188
14. Shaw J.H.F., Wolfe R.R. An integraeted analysis of glucose, fat and protein metabolism in severely traumatised patients: Studies in the basal state and the response to intravenous nutrition // *Ann. Surg.* - 1989. - Vol. 207. - P. 63-72.

THE REALIZATION OF GENERAL ADAPTATION SYNDROME IN THE SYSTEM OF HAEMOSTASIS AT THE LOCAL AND SYSTEM LEVELS BY ENDOVIDEOSCOPIC INVASIONS

V.V. Ivanov

In the accomplished clinical-experimental research the results of studying coagulation, countercoagulation and fibrinolytic system and functional activity of thrombocytes during endovideoscopic invasions. Here are shown differences in the system of haemocoagulation at the local and system levels, the dependence of the current changes on the stress reaction level.

Key words: endosurgery, stress, haemostasis

Иванов Владислав Валериевич, кандидат медицинских наук, главный внештатный хирург Министерства здравоохранения Рязанской Области по специальности пластическая хирургия
 Старший ординатор хирургического отделения №2 ГУЗ «Рязанская Областная клиническая больница»
 Ассистент кафедры хирургии и общеврачебной подготовки с курсом эндохирургии ФПДО ГОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова»
 390029 г.Рязань, ул. Интернациональная д.3А
 тел (4912) 990089 ivanovvladislav@rambler.ru

