

Характеристика показників гемостазу при хронічній венозній недостатності у стадії декомпенсації

В. І. Русин, В. В. Корсак, О. М. Кочмарь, С. С. Калинич, О. Т. Девеняк

Ужгородський національний університет

Characteristic of the hemostasis indices in chronic venous insufficiency in stage of decompensation

V. I. Rusyn, V. V. Korsak, O. M. Kochmar, S. S. Kalynych, O. T. Devinyak

Uzhgorod National University

Реферат

Мета. Порівняти показники гемостазу у пацієнтів із хронічною венозною недостатністю (ХВН) у стадії декомпенсації з тромботичними ускладненнями та без них.

Матеріали і методи. Вивчено показники гемостазу 47 пацієнтів із ХВН у стадії декомпенсації, у яких кров забирали з центрального та регіонарного кровотоку. До 1-ї групи включили 27 пацієнтів із ХВН у стадії декомпенсації, ускладненого гострим варикотромбофлебітом (ГВТФ); до 2-ї групи (контрольна) – 20 пацієнтів із ХВН у стадії декомпенсації без тромботичних ускладнень.

Результати. Показники гемостазу регіонарного кровотоку у пацієнтів 1-ї та 2-ї групи значно більше відрізняються, ніж показники гемостазу центрального кровотоку.

Висновки. Зміни гемостазу у пацієнтів з ГВТФ мають переважно локальний характер.

Ключові слова: хронічна венозна недостатність; гемостаз; варикотромбофлебіт.

Abstract

Objective. To compare the hemostasis indices in patients, suffering chronic venous insufficiency (CHVI) in decompensation stage, owing or not the thrombotic complications.

Materials and methods. The indices of hemostasis were studied up in 47 patients, suffering CHVI in decompensation stage, in whom the blood was obtained from central and regional blood flow. To Group I 27 patients were included, suffering CHVI in decompensation stage and complicated by an acute varicthrombophlebitis. To Group II (control) were included 20 patients, suffering CHVI in a decompensation stage without thrombotic complications.

Results. The indices of hemostasis of the regional blood flow of Group I and Group II differ significantly more, than the hemostasis indices of the central blood flow.

Conclusion. The changes in hemostasis in patients, suffering an acute varicthrombophlebitis, are predominantly of a local character.

Keywords: chronic venous insufficiency; hemostasis; varicthrombophlebitis.

Захворюваність на ХВН нижніх кінцівок (НК) прогресивно зростає з кожним роком, що зумовлює актуальність цієї проблеми та необхідність її вирішення [1, 2].

В основі ХВН НК лежить сукупність різних патологічних змін, які виникають на молекулярному, клітинному і тканинному рівнях через тривалий венозний застій, що призводить до дезорганізації регіонарної системи мікроциркуляції [3, 4].

Загальноприйнято, що варикозно змінені вени стають підґрунтям для виникнення тромботичних ускладнень. Створюється комплекс для прогресування тромботичного процесу через статичне перенавантаження, пошкодження ендотелію вени, неспроможність клапанного апарату та гіперкоагуляцію [3, 5, 6].

Мета дослідження: порівняти показники гемостазу у пацієнтів із ХВН у стадії декомпенсації з тромботичними ускладненнями та без них.

Матеріали і методи дослідження

Вивчено показники гемостазу у 47 хворих із ХВН у стадії декомпенсації, що перебували на стаціонарному ліку-

ванні у відділенні судинної хірургії Закарпатської обласної клінічної лікарні імені А. Новака (м. Ужгород) за період з січня 2017 по січень 2018 р. До 1-ї групи включили 27 пацієнтів із ХВН у стадії декомпенсації, ускладненою ГВТФ; до 2-ї групи (контрольна) – 20 пацієнтів із ХВН у стадії декомпенсації без тромботичних ускладнень. У обох групах вимірювали показники гемостазу центрального та регіонарного кровотоку. Відмінність показників гемостазу між групами з одночасним урахуванням особливостей центрального та регіонарного кровообігу визначали методом дисперсійного аналізу з повторюваними вимірюваннями. Статистично значущими вважали знахідки, що проходять контроль частки хибних відкриттів (False Discovery Rate) методом Бенджаміна–Хохберга. Проаналізовано всі показники коагулограми, щодо кожного з яких проводили статистичне тестування трьох гіпотез. Таким чином, усього було 24 перевірені гіпотези. Обчисливши рівні α за методом Бенджаміна–Хохберга та порівнявши їх після цього з отриманими p -величинами, встановили, що статистично значущими в даному дослідженні слід вважати знахідки із $p < 0,039$. Усі статистичні обчис-

лення проводили у програмному середовищі для статистичного аналізу R 3.4.1.

Результати

Показники гемостазу пацієнтів обох груп наведено в таблиці 1. В обох групах час згортання крові з регіонарного кровотоку нижчий, ніж крові з центрального кровотоку ($p=1,1 \times 10^{-11}$). Крім того, у 1-й групі час згортання крові нижчий порівняно з 2-ю групою незалежно від того, взято кров з центрального чи регіонарного кровотоку ($p=0,00017$).

Щодо протромбінового індексу також виявили відмінності як між зразками крові з центрального і регіонарного кровотоку ($p < 2 \times 10^{-16}$ – найменше число, доступне у програмі R), так і між групами пацієнтів ($p=1,3 \times 10^{-10}$). Протромбінований індекс у хворих 1-ї групи був значно вищий порівняно з 2-ю групою як у зразках крові з регіонарного, так і в зразках крові з центрального кровотоку.

Для пацієнтів 1-ї групи були характерні дещо нижчі значення міжнародного нормалізованого відношення порівняно з 2-ю групою ($p=0,016$). У більшості зразків крові з центрального кровотоку значення міжнародного нормалізованого відношення були менше 0,8, тобто менше референтної межі. У 1-й групі знижені значення міжнародного нормалізованого відношення зафіксовані у 74% хворих, тоді як у 2-й – у 55%.

Толерантність плазми до гепарину є індикатором вмісту тромбіну в крові. Однак за цим показником відмінностей між групами не виявлено ($p=0,96$). Взаємодії факторів також не спостерігали ($p=0,26$).

За часом рекальцифікації плазми судять про швидкість утворення фібринового згустка у разі додавання до плаз-

ми крові іонів кальцію. У 1-й групі збільшення часу рекальцифікації плазми спостерігали як у зразках крові з регіонарного, так і в зразках крові з центрального кровотоку ($p = 4,1 \times 10^{-12}$).

Загальну інтенсивність формування згустка крові оцінювали за тромботестом (табл. 2). Перевівши ступені тромботесту у відповідні їм числові значення 4, 5 та 6, ми провели дисперсійний аналіз з повторюваними вимірюваннями аналогічно до аналізу інших показників. Результати підтвердили підвищену інтенсивність формування згустків крові у хворих 1-ї групи порівняно з 2-ю групою ($p = 1,1 \times 10^{-8}$), а також саме в регіонарному кровообігу ($p = 3,6 \times 10^{-8}$). Виявили взаємодію факторів ($p = 0,00011$).

Фібриноген – це фактор I згортання крові, підвищення його рівня є показником наявності гострого запального захворювання. Рівень фібриногену у зразках крові пацієнтів 1-ї групи статистично значущо перевищував аналогічний показник у 2-й групі ($p = 0,00029$). Також рівні фібриногену значно відрізнялися у зразках крові, взятої з регіонарного та центрального кровообігу ($p = 2,8 \times 10^{-14}$).

Тривалість фібринолітичної активності у хворих 1-ї групи була більш коротка, ніж у хворих 2-ї групи ($p = 4,5 \times 10^{-5}$), причому в однаковій мірі як у зразках крові з центрального, так і в зразках крові з регіонарного кровообігу. Взаємодії факторів не фіксували ($p = 0,44$).

Обговорення

У пацієнтів з ГВТФ час згортання крові з регіонарного кровообігу має значно більшу відмінність від аналогічного показника контрольної групи, ніж час згортання крові з центрального кровообігу. Наявна взаємодія факторів

Таблиця 1. Параметри гемостазу крові з центрального і регіонарного кровотоку у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп

Параметри	Кровоток			
	центральный		регіонарний	
	група хворих			
	1-ша	2-га	1-ша	2-га
Час згортання крові, хв	3,91 ± 0,13	4,02 ± 0,13	3,60 ± 0,22	3,85 ± 0,18
Протромбіновий індекс, %	97,93 ± 0,78	95,04 ± 1,91	101,16 ± 1,42	97,04 ± 1,95
Міжнародне нормалізоване відношення	0,73 ± 0,07	0,77 ± 0,07	0,66 ± 0,13	0,73 ± 0,13
Толерантність плазми до гепарину, хв	7,86 ± 0,28	7,96 ± 0,29	7,06 ± 0,78	6,96 ± 0,19
Час рекальцифікації плазми, с	128,6 ± 3,2	121,2 ± 3,3	140,2 ± 2,6	134,1 ± 2,4
Ступінь тромботесту	5,6 ± 0,5	4,5 ± 0,5	5,9 ± 0,4	5,4 ± 0,5
Фібриноген, г/л	3,80 ± 0,07	3,74 ± 0,12	4,09 ± 0,14	3,88 ± 0,21
Фібринолітична активність, хв	196,7 ± 4,6	200,8 ± 2,5	168,9 ± 2,5	172,5 ± 2,2

Таблиця 2. Розподіл пацієнтів за ступенями тромботесту в залежності від забору крові з центрального чи регіонарного кровотоку

Ступінь тромботесту	Кровоток							
	центральный				регіонарний			
	групи							
	1-ша		2-га		1-ша		2-га	
абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
4	-	-	10	50	-	-	-	-
5	10	37	10	50	4	15	12	60
6	17	63	-	-	23	85	8	40

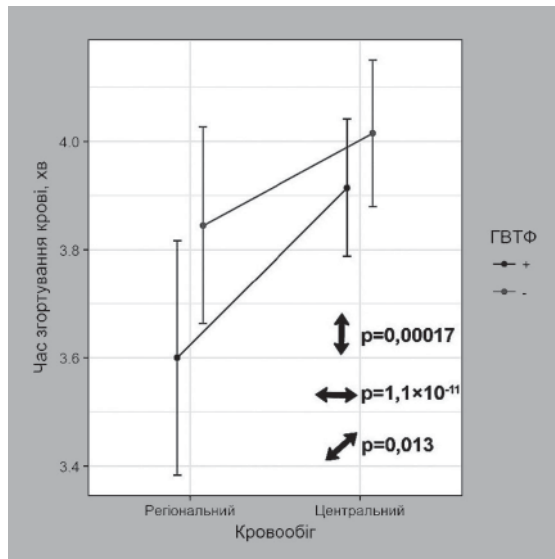


Рис. 1.

Факторіальний аналіз зв'язку між часом згортання крові, наявністю ГВТФ та кровообігом, з якого взято зразок крові.

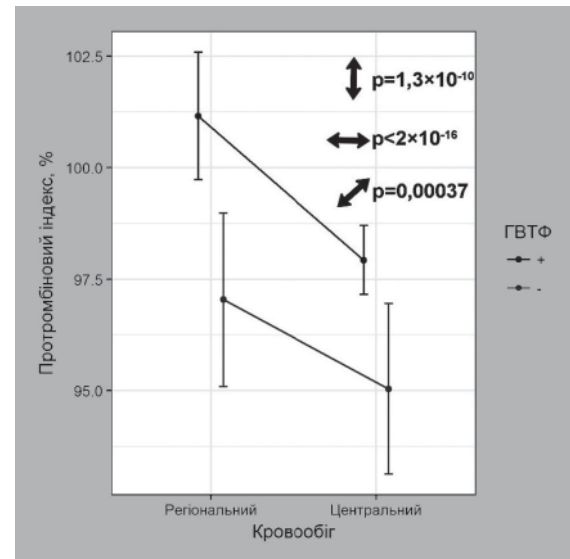


Рис. 2.

Факторіальний аналіз зв'язку між протромбінним індексом, наявністю ГВТФ та кровообігом, з якого взято зразок крові.

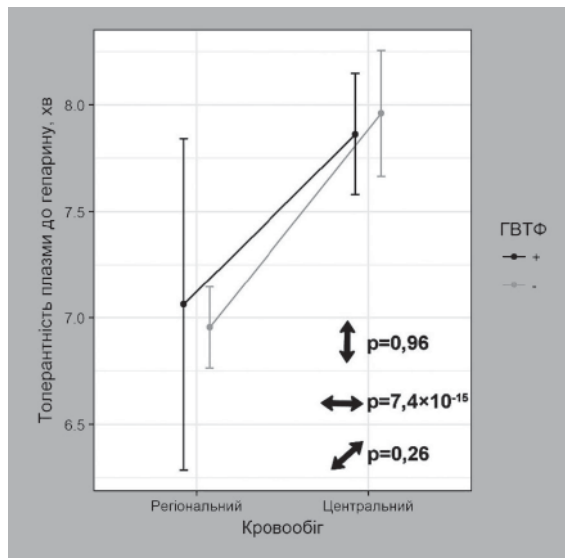


Рис. 3.

Факторіальний аналіз зв'язку між толерантністю плазми до гепарину, наявністю ГВТФ та кровообігом, з якого взято зразок крові.

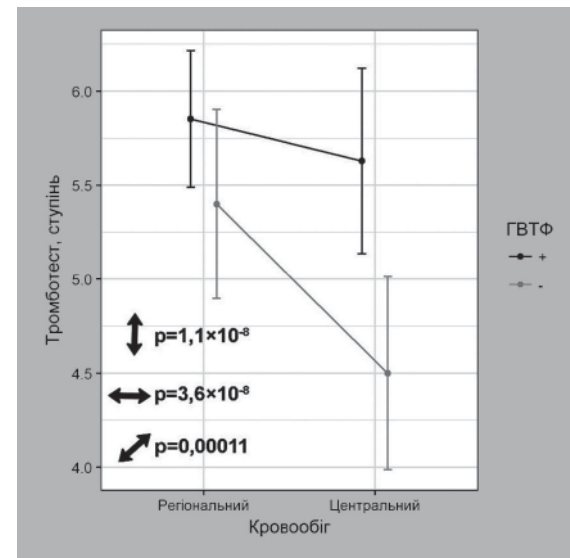


Рис. 4.

Факторіальний аналіз зв'язку між середнім ступенем тромбоцитозу, наявністю ГВТФ та кровообігом, з якого взято зразок крові.

($p = 0,013$). Це свідчить про те, що зміни коагуляційного гемостазу у хворих із ГВТФ мають переважно локальний характер (рис. 1).

Щодо протромбінового індексу аналіз взаємодії факторів (рис. 2) виявив, що за цим показником у зразках крові з регіонарного кровообігу відмінності між групою хворих з ГВТФ і контрольною групою сильніші, ніж за показником протромбінового індексу у зразках крові з центрального кровообігу ($p = 0,00037$), що також є однією з ознак саме локального порушення коагуляційного гемостазу у хворих з ГВТФ.

Значення міжнародного нормалізованого відношення у зразках крові з центрального кровообігу статистично значущо перевищували відповідні значення у зразках крові з регіонарного кровообігу ($p = 0,0063$). Взаємодії

факторів не виявлено ($p = 0,40$). Відмінності між групами за показником міжнародного нормалізованого відношення помітно менші, ніж за показником протромбінового індексу, що могло бути спричинено різними реагентами або умовами лабораторного аналізу. Це може бути аргументом на користь застосування міжнародного нормалізованого відношення як більш стабільного та незалежного від умов дослідження показника.

Толерантність плазми до гепарину в обох групах була знижена у зразках крові з регіонарного кровотоку порівняно із зразками крові з центрального кровотоку (рис. 3), причому це підтверджено сильним рівнем доказовості ($p = 7,4 \times 10^{-15}$).

Відмінність між часом рекальцифікації плазми у зразках крові з регіонарного і центрального кровообігу є знач-

ною і перевищує 10 с ($p < 2 \times 10^{-16}$). Взаємодії факторів не зафіксовано, тобто за наявності ГВТФ час рекальцифікації плазми зростає практично в однаковій мірі як у зразках крові з регіонарного, так і в зразках крові з центрального кровообігу ($p = 0,15$).

У пацієнтів з ГВТФ зростання показників тромботесту у зразках крові з центрального кровообігу було значно вищим, ніж у зразках крові з регіонарного кровообігу (рис. 4).

У пацієнтів з ГВТФ значно зростає рівень фібриногену переважно у зразках крові з регіонарного кровотоку, тоді як зразках крові з центрального кровотоку спостерігали лише невелике підвищення цього показника. Відмінність між рівнями зростання фібриногену в крові з центрального і регіонарного кровообігу також статистично значуща ($p = 0,00091$).

Відмінність між фібринолітичною активністю крові з центрального та регіонарного кровообігу значна ($p < 2 \times 10^{-16}$).

Висновки

1. Отримані дані свідчать про те, що зміни коагуляційного гемостазу у хворих із ХВН у стадії декомпенсації, ускладненою ГВТФ, мають переважно локальний характер, а найбільш стабільним показником як регіонарного, так і центрального кровотоку є міжнародне нормалізоване відношення.

2. ГВТФ при ХВН у стадії декомпенсації суттєво не впливає на толерантність плазми до гепарину та час рекальцифікації плазми незалежно від умов дослідження.

References

1. Beckerle CM. Venous insufficiency and lower extremity ulcers. The Journal for Nurse Practitioners. 2016 Apr;12(4):179–83. doi: 10.1016/j.nurpra.2016.01.001
2. O'Connell E, Mihu R, Mohan H, Fulton G, Manning BJ. Intervention for superficial venous insufficiency in patients with venous ulcers: early experience from an ambulatory venous clinic. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2016 Dec;52(6):74. doi: 10.1016/j.ejvs.2016.08.039
3. Rusyn VI, Korsak VV, Rusyn VV, Kalynych SS, Kochmar OM. Reolohichni ta imunolohichni zminy i pokaznyky zapalennia ta endotelialnoi dysfunksii pry dekompensovani khronichnii venoznii nedostatnosti. Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu, serii «Medytsyna». 2017;1(55):102–5. [In Ukrainian].
4. Raffetto JD. Inflammation in chronic venous ulcers. Phlebology. 2013;28(1):61–7.
5. Chernukha LM, Shchukin SP. Trombotychni uskladnennia tiazhykh form varykoznoi khvoroby: diahnozyka, khirurhichne likuvannia z zastosuvanniam miniinvazyvnykh metodiv. Klinichna khirurgiia. 2015;1:35–7. [In Ukrainian].
6. Smovzhenko VI, Tutchenko MI, Kliuzko IV. Khirurhichna profilaktyka venoznykh tromboembolichnykh uskladnen pry flotuiuchykh trombozakh pidkolino–stehnovoho sehmentu. Klinichna khirurgiia. 2014;11.2(866):90–1. [In Ukrainian].