

УДК 616.381-007.274+616-008.815:616-002.17-008.815

**І.М. Тодуров¹, В.А. Дєєв¹,
О.О. Калашніков¹, А.С. Кондратюк²,
С.І. Куповська¹, Л.І. Лисак¹,
Ю.М. Пагута¹, І.О. Швадчин¹**

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ ЗГОРТАЮЧОЇ ТА ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ СИСТЕМ У ХВОРИХ СПАЙКОВОЮ ХВОРОБОЮ

¹ Національний інститут хірургії
та трансплантології імені О.О. Шалімова
АМН України, м. Київ

² Інститут біохімії імені О.В. Палладіна
НАН України, м. Київ

Післяопераційна спайкова хвороба черевної порожнини є однією з основних причин післяопераційної летальності, що може досягати 3,5–6,2% [1, 3, 12–14]. Спайки частіше виникають у хворих, які перенесли операції на органах черевної порожнини, але не у всіх. Пов'язано це з особливостями внутрішніх тканин організму. У деяких людей генетично закладено утворення нееластичної рубцьової тканини [10]. Процес утворення спайок залежить також від стану очеревини, характеру запальних процесів та об'єму оперативного втручання [5, 9, 11]. При оперативному втручанні без ускладнень та інших патологій всі спайки розсмоктуються на 6–7 добу. Однак спайки можуть утворюватися і у неоперованих людей, які перенесли захворювання, пов'язані з запальними процесами або травматичними ушкодженнями черевної порожнини [7, 8]. Інколи зустрічаються вроджені спайки. В таких випадках захворювання пов'язано з неправильним формуванням кишечника [8].

В формуванні спайок бере участь комплекс таких складних біологічних реакцій, як запалення, коагуляція, фібриноліз, які в свою чергу регулюються на тлі загальної постагресивної відповіді організму на післяопераційну травму або захворювання органів черевної порожнини.

Запальні процеси, що супроводжують спайковий процес, можуть призводити до порушення функціонування системи гемостазу. Вивчення порушень стану системи зсідання крові та фібринолізу хворих на спайкову хворобу є актуальним питанням, вирішення якого допоможе зрозуміти процес утворення спайок і можливі механізми та шляхи його запобігання. У зв'язку з цим необ-

хідно проведення комплексної лабораторної діагностики стану системи гемостазу.

Метою роботи є оцінка інформативності та прогностичного значення показників тестів і уточнюючих діагностичних показників, що характеризують ступінь активації системи зсідання крові та потенціал системи фібринолізу в плазмі крові хворих на спайкову хворобу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В основу даної роботи покладено результати комплексного обстеження і хірургічного лікування 106 хворих які перенесли в анамнезі оперативні втручання із серединного лапаротомного доступу, віком від 43 до 74 років, чоловіків — 47, жінок — 59, які знаходилися на лікуванні в відділенні хірургії травного каналу та трансплантації кишечника Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова Національної академії медичних наук України з 2010 по 2012 роки. Контрольну групу склали 10 донорів відділення переливання крові.

Аналіз стану системи зсідання крові хворих проводили в динаміці: до операції, після операції на 1-шу, 4-гу та 7-му добу.

Плазму одержували шляхом центрифугування цитратної крові (1:9; розчин цитрату натрію з молярною концентрацією 0,11 моль/л) протягом 15 хв при обертовій частоті 1500 об./хв. Зразки плазми зберігали при мініус 20°C.

В рамках дослідження систем зсідання крові та фібринолізу при хірургічних хворих на спайкову хворобу було проведено вивчення таких лабораторних показників:

- протромбінний час (ПЧ), результати виражали у вигляді МНВ, од.
- активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), с;
- концентрація фібриногену в плазмі крові (Фібриноген), г/л;
- рівень антитромбіну-III (Антитромбін-III), %;
- активність плазміногену, %.

Для попереднього аналізу стану системи зсідання крові хворих на спайкову хворобу виконано найбільш поширені скринінгові тести: АЧТЧ та ПЧ за методами [6]. Ці тести дозволяють виявити порушення балансу між прокоагулянтами та антикоагулянтами.

Для проведення хронометричних визначень прийнято методику через вимірювання тривалості змін оптичної щільності, що відбувається протягом реакції зсідання з одночасним аналізом кінетики даної реакції. Для визначення

протромбінового комплексу використовують тромбопластин, який має МІЧ (міжнародний індекс чутливості). Результати аналізів виражають в секундах — протромбіновий час (ПЧ), в процентах — протромбіновий індекс і в міжнародних одиницях — МНВ (Міжнародне нормалізоване відношення). До рекомендації міжнародної стандартизації та ВООЗ в одиницях МНВ вираховують по формулі

$$\text{МНВ} = \left(\frac{\text{Пч}_{\text{пацієнта}}}{\text{Пч}_{\text{контр.плазми}}} \right)^{\text{міг}}$$

де Пч — протромбіновий час у секундах.

Для визначення РФМК (розчинний фібрин-номерний комплекс) використовували набір фірми “Технологія стандарт, Росія”, планшетний варіант. Принцип методу визначення РФМК в плазмі крові полягає в візуальному виявленні в плазмі зерен фібрину після додавання до неї розчину фенантроліну при неперервному гойданні пробірки в світлі. Після чого реєструємо час від моменту додавання реагенту до початку появи перших зерен фібрину. Врахування проводили протягом 150 с, тест позитивний, якщо в плазмі в перші 150 с реєструються добре видимі зерна фібрину. По таблиці визначаємо кількість РФМК в дослідній плазмі.

АТ-III визначали з використанням хромоген-

ного субстрату. Антитромбін-III, що знаходиться в дослідному зразку інкубується протягом 60 хв з надлишком тромбіну за приступності гепарину. Додавання хромогенного субстрату призводить до вивільнення паранітроаніну в кількості пропорційній до рівня анти тромбіну.

Вимірювання показників проводили на гемокоагулометрі по програмах “Coag Chrom 3003” за допомогою реактивів виробництва фірми “Bioxel”, Польща.

Визначали активність плазміногену турбидиметричним методом використовуючи набір “ХромоТех-плазміноген” Росія, на фотометрі “Hospitex Diagnostics”. До плазми додавали стрептокіназу після чого утворювався плазміноген-стрептокіназний комплекс, який може розщеплювати хромогенний субстрат. Швидкість гідролізу нітроанілінового зв'язку хромогенного субстрату залежить від концентрації плазміногену. Оптичну щільність вимірювали на мікрофотометрі при довжині хвилі 405 нм, після додавання оцтової кислоти для припинення реакції.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані статистичні дані, які характеризують лабораторні показники зсідаючої та фібринолітичної систем організму для контрольної групи наведені в табл. 1, а для хворих на спайкову хворобу черевної порожнини — в табл. 2.

Таблиця 1

Статистичні показники системи зсідання крові контрольної групи (донори): активований частковий тромбопластинний час, вміст фібриногену та рівень активності антитромбіну-III в плазмі крові

Статистичний показник	ПЧ, с	МНВ, од.	АЧТЧ, с	Фібриноген, г/л	Антитромбін III, %
Середнє значення ± с.к.в.	13,30±0,47	1,012±0,031	31,75±3,42	3,49±0,54	91,83±6,99
Мінімальне значення	12,80	0,990	26,10	2,60	78,0
Максимальне значення	14,60	1,10	39,10	4,80	105,0
Медіана	13,10	1,00	30,80	3,50	90,0
25%-квартиль	13,00	1,00	28,90	3,10	88,0
75%-квартиль	13,40	1,010	34,40	3,96	98,0

Таблиця 2

Статистичні показники системи зсідання крові хірургічних хворих на спайкову хворобу (дослідна група): концентрація фібриногену, та рівень антитромбіну-III

Статистичний показник	ПЧ, с	МНВ, од.	АЧТЧ, с	Фібриноген, г/л	Антитромбін III, %
Кількість хворих	29	29	29	29	29
Середнє значення ± с.к.в.	16,49±3,09	1,279±0,260	30,98±3,06	3,85±1,52	92,16±11,35
Мінімальне значення	12,80	0,980	23,80	2,00	66,20
Максимальне значення	36,10	2,470	39,90	9,10	132,00
Медіана	15,85	1,230	30,10	3,50	94,25
25% — квартал	14,60	1,115	29,05	2,64	80,25
75% — квартал	17,45	1,380	32,25	4,40	100,20
Достовірність відмінностей порівняно з контрольною групою	0,000	0,000	0,6878	0,9466	0,2950

АЧТЧ характеризує процес активації високомолекулярного кініногену, прекалікреїну, факторів внутрішнього шляху зсідання плазми крові (XII, XI, IX, X, V, протромбіну) і виконується для перевірки ефективності проведення гепаринотерапії.

Як видно з табл. 1 та 2 середнє значення показника тесту АЧТЧ в групі хворих становило $30,98 \pm 3,06$ с, а значення в контрольній групі — $31,75 \pm 3,42$ с. Достовірних відмінностей в значеннях цього показника як в контрольній, так і в дослідній групах не виявлено ($p < 0,6878$). Діапазон коливань значень АЧТЧ у хворих на спайкову хворобу був більший (від 23,80 до 39,90 с), ніж діапазон коливань цього показника в контрольній групі від 26,10 до 39,10 с.

Для детальнішого аналізу та визначення найбільш інформативних показників порушення стану системи зсідання крові хворих умовно розділили на три групи за ступенем вираженості спайкового процесу:

- до **першої групи** віднесено хворих з I ступенем вираженості спайкового процесу (локальний спайковий процес, який відмежований ділянкою післяопераційного рубця з поодинокими рідкими спайками в інших ділянках);
- до **другої групи** — увійшли хворі з II ступенем вираженості спайкового процесу (спайковий процес займає один поверх черевної порожнини);
- до **третьої групи** хворі з III ступенем — (спайковий процес займає 2/3 черевної порожнини й більше).

На рис. 1 представлено аналіз показників часу зсідання плазми крові в тесті АЧТЧ, з якого можна побачити, на першому та третьому ступені спайкоутворення АЧТЧ становило близько 30 с, другий же ступінь мав найвищі показники та становив 35 с.

Таким чином, на підставі даних табл. 1 і 2 та рис. 1 час зсідання плазми крові в тесті АЧТЧ відповідав нормі, як до операції, так і при різних ступенях вираженості спайкового процесу. Це свідчить про те, що вміст факторів внутрішнього шляху зсідання крові у хворих на спайкову хворобу наближений до норми.

Для оцінки системи гемостазу використовували і такий лабораторний показник, як ПЧ, с, та похідний від нього показник — МНВ, од. (табл. 1, 2) Максимальне значення цього показника у хворих перевищувало максимальне значення в групі донорів в 2,5 раза. Статистичне оцінювання показало наявність достовірних ($p < 0,0001$) відмінностей в значеннях цього показника у хворих на спайкову хворобу та донорів.

На рис. 2 видно, що ПЧ у хворих з різним ступенем спайкової хвороби суттєво відрізняєть-

Активованний частковий тромбопластиновий час, с

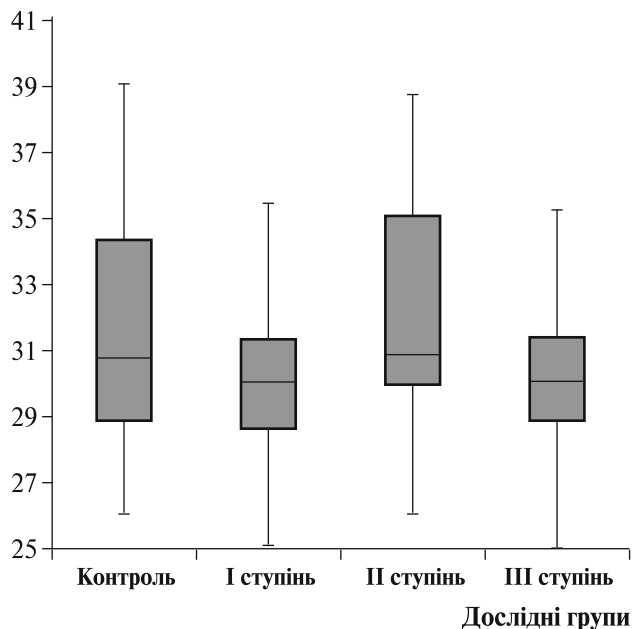


Рис. 1. Активованний частковий тромбопластиновий час здорових та хворих з різною вираженістю спайкової хвороби

ся. При незначному спайкоутворенні очеревини (I ступінь) спостерігається найбільше середнє значення ПЧ.

З аналізу даних відображених на рис. 3 видно, що — час зсідання плазми крові в тесті ПЧ до операції подовжений у 22–25% хворих, що може бути пов'язано з накопиченням інгібіторів зсідання крові або викликано дією лікарських препаратів.

Відсоток хворих з проявами гіпокоагуляції збільшується до 30–50% випадків в першу добу після операції.

Протромбіновий час, с

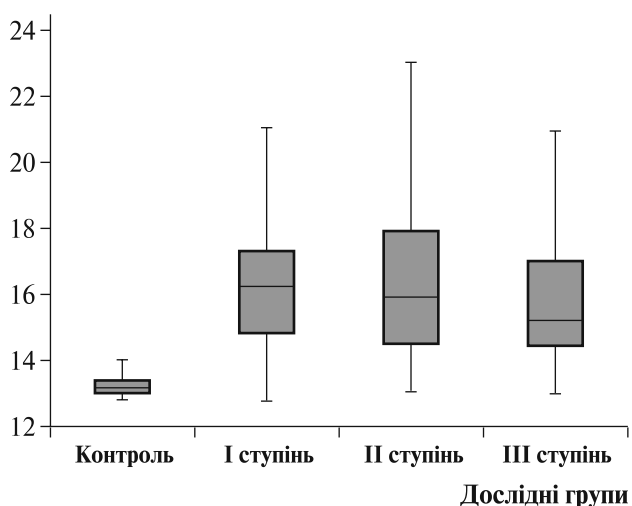


Рис. 2. Протромбіновий час у здорових та хворих з різним ступенем вираженості спайкової хвороби

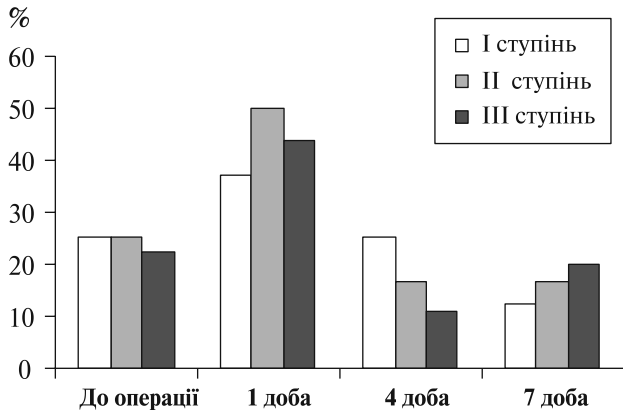


Рис. 3. Відсоток хворих зі збільшеним Міжнародне нормалізоване відношення в тесті протромбіновий час в залежності від ступеня прояву спайкової хвороби

Важливим показником гемостазу є концентрація фібриногену в плазмі крові. Діапазон коливань вмісту фібриногену в плазмі крові дослідної групи був в 3,22 раза більший (від 2,00 до 9,10 г/л), ніж діапазон коливань цього показника в групі донорів (від 2,60 до 4,80 г/л). При цьому це збільшення відбувалось за рахунок великих значень концентрації фібриногену у хірургічних хворих зі спайковою патологією (рис. 4). Як видно з рис. 4 діапазон коливань вмісту фібриногену у хворих на спайкову хворобу більший ніж в контрольній групі.

Проведений аналіз даних, представлених на рис. 5, показав, що відсоток хворих з підвищеним вмістом фібриногену в плазмі крові після операції значно збільшується, що найбільш вірогідно

Фібриноген, г/л

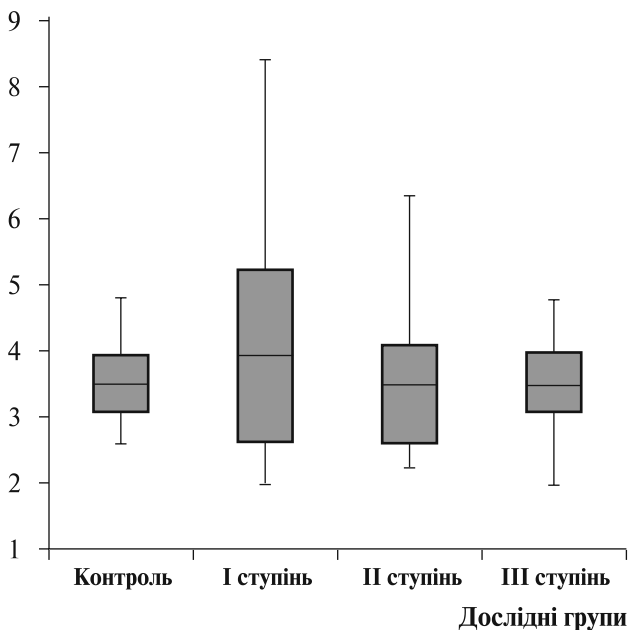


Рис. 4. Вміст фібриногену у здорових та хворих з різним ступенем активності спайок

свідчить про посилення запального процесу у хворих після операції.

На наш погляд, цікавим є те, що значення вмісту фібриногену в плазмі крові залежить від ступеня спайкового процесу. Так відсоток хворих з I ступенем спайкової хвороби з підвищеним рівнем фібриногену максимального значення у 57% хворих досягає на 1 добу після операції. Відсоток хворих з II ступенем найвищий на 4 добу, а з III ступенем цей показник досягає максимальних значень на 7 добу.

На першу добу після операції, кількість хворих з третім ступенем спайкового процесу залишається постійною, в той час як на четверту та сьому добу після операції збільшується відсоток хворих з підвищеним вмістом фібриногену в плазмі крові (до 4,7 мг/мл), що можна розглядати як маркер посилення запального процесу.

Треба підкреслити, що підвищення вмісту фібриногену в межах 6,5–8,4 г/л, яке спостерігалось у деяких хворих, може становити загрозу розвитку тромботичних ускладнень і потребує відповідних дій з боку лікарів.

Основну антикоагуляційну дію на процеси зсідання крові характеризує плазмовий білковий фактор антитромбін-III.

На рис. 6 відображена активність АТ-III у здорових і хворих з різним ступенем вираженості спайкової хвороби.

Таким чином, при аналізі середніх значень цього показника системи гемостазу в сироватці у більшості хворих з різним ступенем вираженості спайкової хвороби, значного зниження чи підвищення антикоагуляційної дії в сироватці не спостерігали, хоча діапазон коливань значень антитромбіну-III у хворих був в 2,7 раза більший.

Для оцінки розвитку тромботичних і тромбоемболічних ускладнень одними з найбільш розповсюджених методів в сучасній лабораторній

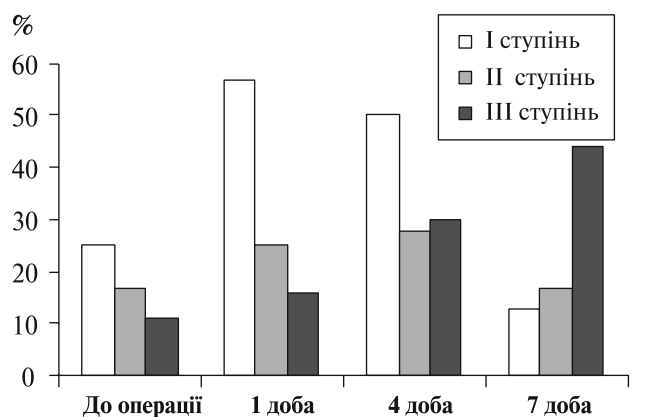


Рис. 5. Відсоток хворих з підвищеним вмістом фібриногену в плазмі крові

Антитромбін-III, %

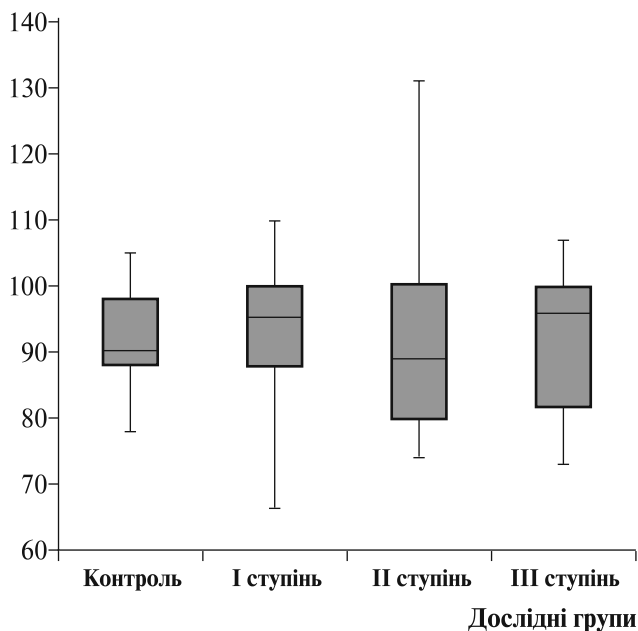


Рис. 6. Активність АТ- III у здорових та хворих з різним ступенем вираженості спайкової хвороби

діагностиці вважаються тести на визначення вмісту РФМК в плазмі крові. РФМК, які утворюються в кровотоці при перетворенні фібриногену на фібрин під дією тромбіну, характеризують ступінь активації системи зсідання крові.

Тому нами було проведено дослідження вмісту в плазмі крові РФМК, які показали, що їх концентрація при нормі 4 мг на 100 мл була значно підвищена і знаходилась в межах 10–28 мг на 100 мл у 24–44% хворих всіх груп (рис. 7).

Щодо ролі плазміногену то він має неоднозначне значення. З одного боку зменшення рівня плазміногену після операції може говорити про його конверсію (розпад), а отже системну активацію фібринолізу та утворення значної кількості фібринових депозитів. З іншого боку плазміноген є тільки одним з показників системи зсідання крові і для того щоб стверджувати про перебіг спайкоутворення потрібно звернути увагу на активатори та інгібітори плазміногену, як було показано авторами [2].

Додаткове інгібування фібринолізу може відбуватися в результаті виділення специфічних інгібіторів активатора плазміногену (ПАІ-1), які стимулюються ішемією, інфекцією та сторонніми тілами. В місцях хірургічного або запального ушкодження підвищується рівень ПАІ-1, які в свою чергу не дають тканинному активатору плазміногену (ТАП) та урокіназному активатору плазміногену стимулювати плазмін до видалення фібринових нашарувань.

У пацієнтів з третім ступенем спайкової хвороби збільшується активність інгібіторів актива-

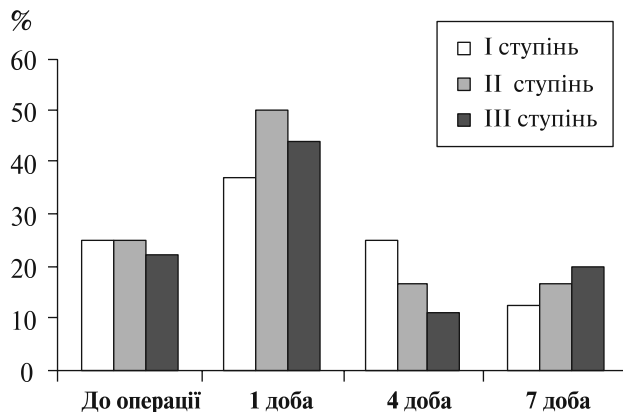


Рис. 7. Відсоток хворих з підвищеним вмістом розчинних фібрин мономерних комплексів в плазмі крові

торів плазміногену (ПАІ), та зменшується ТАП, що повністю узгоджується з авторами [4].

В перші дні після операції спостерігали зниження рівня плазміногену до 50%, що може свідчити про інтенсивні фібринолітичні процеси в організмі.

Таку ситуацію можна пояснити реакцією організму на травматичні пошкодження при оперативному втручанні та відновленням балансу активатора плазміногену в організмі, що призводить до підвищення фібринолізу, в черевній порожнині завдяки чому блокується утворення спайок.

Дослідження показали, що у всіх пацієнтів яким діагностували спайкову хворобу, до операції з резекції спайок вміст плазміногену був в межах норми (75–140%), лише в третій групі хворих значення перевищували нормальні показники та складали 154%.

У подальшому активність плазміногену поступово зростала і на дев'ятий день перевищувала верхню границю нормальних значень. Найвищі значення в плазмі в третій групі хворих, в ній і спостерігається найбільше спайкоутворення (рис. 8).

Фібринові спайки розчиняються, якщо місцевий фібриноліз достатній; але якщо він не

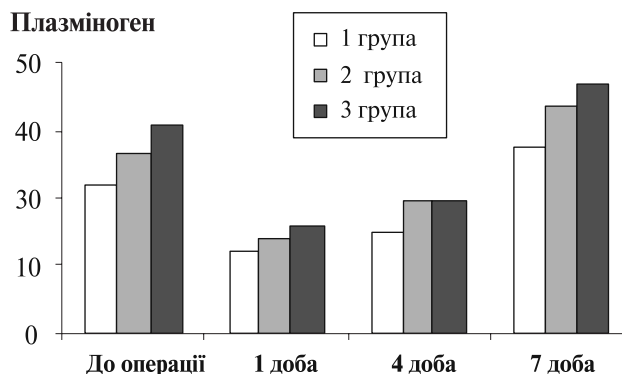


Рис. 8. Активність плазміногену в плазмі тематичних хворих

достатній — це може призвести до утворення сполучної тканини й розвитку спайок.

Таким чином вивчення порушень функціонування системи зсідання крові та фібринолізу у хворих на спайкову хворобу є актуальним питанням, вирішення якого допоможе зрозуміти процес утворення спайок а також можливі механізми та шляхи його запобігання. Для розробки методів лабораторної діагностики стану гемостазу та прогнозування розвитку спайкової хвороби необхідно комплексне дослідження змін як показників системи зсідання крові, так і показників фібринолізу: рівню фібриногену, РФМК, ПАІ-1 та ТАП.

Дослідження ролі окремих компонентів фібринолітичної системи в розвитку спайкової хвороби має важливе значення для розуміння механізмів, які забезпечують підтримку гемостазу в організмі. Недооцінка ролі фібринолітичної системи в патогенезі спайкової хвороби, відсутність інформації про вміст основних компонентів фібринолізу можуть призводити до хибного визначення першопричини того чи іншого ускладнення.

ВИСНОВКИ

Середнє значення ПЧ у хворих на спайкову хворобу до операції подовжено у 51,7% хворих, що може бути пов'язано з накопиченням інгібіторів зсідання крові або викликано дією лікарських препаратів.

Зростання активності плазміногену (160–176%) свідчить про системне зменшення фібринолітичної активності.

Фібриноген в плазмі крові у всіх груп хворих на спайкову хворобу після операції на 6–7 добу, підвищувався до 4,7 мг/мл, що можна розглядати як маркер посилення запального процесу, та підгрунтя до утворення спайок.

Наявність високої концентрації РФМК (10–28 мг на 100 мл) в крові хворих може бути маркером несприятливого перебігу спайкової хвороби і/або розвитку тромбозів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бакланов И.В., Бурков И.С. Дифференцированный подход к лечению ранней спаечной непроходимости у детей // *Материалы 6 конгресса педиатров России: Неотложные состояния у детей.* — М., 2000. — С. 46–47.
2. Зміни рівня компонентів фібринолізу при розвитку спайок черевної порожнини / А.С. Кондратюк, О.І. Юсова, Т.В. Гриненко, В.А. Деев, Л.І. Лысак, О.О. Калашников // *Лаб. діагностика.* — 2011. — № 4. — С. 3–6.
3. Женчевский Р. А. Спаечная болезнь. — М.: Медицина, 1989. — 192 с.

4. Кондратюк А.С. Регуляция гемостатического баланса крови компонентами фибринолитической системы / *Автореферат.* — К., 2012.
5. Кулаков В.И., Волков Н.И., Маргиани Ф.А. *Медико-социальные аспекты репродуктивного здоровья женщин: Сб. науч. тезисов пленума РААГ.* — М.: Academia, 2000. — С. 121–124.
6. *Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник / под ред. В.В. Меньшикова.* — С. 158–168.
7. Попов А.А., Мананникова Т.Н., Шагинян Г.Г. Спаечная болезнь как проблема репродукции и методы ее профилактики // *Российский вестник акушера-гинеколога.* — 2005. — Т. 5, № 4. — С. 41–45.
8. Рибальченко В.Ф. *Непроходимость кишечника у детей: диагностика та лікування / Автореф. ... докт. мед. наук.* — 2008. — 22 с.
9. Тищенко В.В. *Спайки брюшной полости и некоторые вопросы патогенеза, профилактики и лечения // Кліні. хірургія.* — 2010. — № 7. — С. 32–36.
10. Чекмазов И. А. *Спаечная болезнь органов брюшной полости (патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика) / Автореф. ... докт. мед. наук.* — М., 2004. — 195 с.
11. Шамсиев А.М., Кобилов Э.Э. *Прогноз послеоперационных спаечных осложнений в неотложной абдоминальной хирургии у детей // Хирургия.* — 2006. — № 2. — С. 23–25.
12. Attard J.-A.P., Maclean A.R. *Adhesive small bowel obstruction: epidemiology, biology and prevention // Can. J. Surg.* — 2007. — Vol. 50, № 4. — P. 291–300.
13. Van der Krabben A.A., Dijkstra F.R. et al. *Morbidity and mortality of inadvertent enterotomy during adhesiotomy // Br. J. Surg.* — 2000. — Vol. 87, № 4. — P. 467–471.
14. Vrijland W.W., Tseng L.N., Eijkman H.J., et al. *Fewer intraperitoneal adhesions with use of hyaluronic acid-carboxymethylcellulose membrane: a randomized clinical trial // Ann. Surg.* — 2002. — Vol. 235, № 2. — P. 193–199.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ И ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМ У БОЛЬНЫХ СПАЕЧНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

И.М. Тодуров, В.А. Деев, А.А. Калашников, А.С. Кондратюк, С.И. Куповская, Л.И. Лысак, Ю.М. Пагуца, И.О. Швадчин

Исследованы изменения некоторых показателей свертывающей и противосвертывающей систем крови при развитии спаечной болезни брюшной полости. Полученные данные наводят на мысль, что главным патогенетическим механизмом образования спаек является нарушение динамического равновесия вышеуказанными системами крови.

CHARACTERISTIC PARAMETERS OF COAGULATION AND FIBRINOLYTIC SYSTEMS IN PATIENTS WITH ABDOMINAL ADHESIONS

I.M. Todurov, V.A. Deyev, A.A. Kalashnikov, A.S. Kondratiuk, S.I. Kupovska, L.I. Lysak, Yu.M. Pahuta, I.A. Shvadchin

Some parameters of coagulation and fibrinolysis were studied during the abdominal adhesions. These data suggest that the main pathogenic mechanism of abdominal adhesions is a violation of the dynamic equilibrium above the blood system.