



УДК 617.58005.4018.7407036089

## ГЕМОСТАЗІОГРАМА ХВОРИХ ІЗ КРИТИЧНОЮ ІШЕМІЄЮ НИЖНІХ КІНЦІВОК

*Русин В. І., Корсак В. В., Горленко Ф. В., Русин В. В., Лангазо О. В., Машура В. В.*

*ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра хірургічних хвороб, м. Ужгород*

### Вступ

Зміни системи гемостазу не є специфічними, а є однією з реакцій на патологічний стан і представлені неспецифічною адаптаційною реакцією. Про наявність лабораторних ознак порушень вторинного коагуляційного гемостазу популяційні дослідження відсутні. Проте встановлено, що навіть при відсутності клінічних симптомів дисліпідемії і ожирінні простежується пригнічення процесів фібринолізу [1]. При розгляді механізмів гемостатичних порушень спостерігається активація коагуляційного гемостазу та системи фібринолізу. Найбільш аргументованою є гіпотеза, запропонована W.R. Taylor [2], про формування змін артеріальної стінки на тлі атеросклерозу. Механічна деформація судинної стінки в результаті атеросклеротичного ураження супроводжується розвитком у ній запальної реакції, що дається взнаки гіперпродукцією запальних чинників і макрофагальною інфільтрацією. Такі зміни призводять до ендотеліальної дисфункції, як судиннорухової, так і гемостазіологічної, що прискорює розвиток судинної гіпертрофії і атеросклерозу [3]. Як альтернатива гіпотези обговорюється участь у формуванні гемостазіологічної ендотеліальної дисфункції генетичних факторів, дія яких може проявлятися на будь-якому з етапів, ще до появи відхилень у показниках АТ [4]. Порушення гомеостазу хворого також мають визначальний вплив на розвиток гіперплазії інтими й прогресування атеросклерозу в зоні

анастомозів після хірургічних втручань, що і є предметом наукового дослідження [5, 6, 7, 8, 9].

### Мета дослідження

Вивчити зміни гомеостазу у хворих із критичною ішемією нижніх кінцівок та її вплив на перебіг атеросклерозу.

### Матеріали і методи

Проведено дослідження та проаналізовано результати обстеження 512 хворих, які були прооперовані у відділенні судинної хірургії Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. Андрія Новака з діагнозом критична ішемія на фоні оклюзійно-стенотичних уражень при облітеруючому атеросклерозі судин нижніх кінцівок.

Для досягнення мети тематичних хворих та деталізацію порушень гомеостазу у хворих з облітеруючим атеросклерозом артерій нижніх кінцівок нами здійснено таке обстеження: загальний аналіз крові (рівень гемоглобіну, величина гематокрита, підрахунок кількості тромбоцитів), показники гемостазіограми. Всі загальноклінічні, біохімічні й гемостазіологічні обстеження проводили в клініко-біохімічному відділенні Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. Андрія Новака.

### Результати досліджень

Перший етап роботи включав дослідження загального аналізу крові (зміни наведені в таблиці 1).

Таблиця 1

**Показники загального аналізу крові у хворих із атеросклерозом аорти і артерій нижніх кінцівок n=512 (M±m)**

Параметри	M±m	Референтні величини
Гемоглобін (г/л)	136,21±3,06	82-138
Лейкоцити (x10 <sup>9</sup> /л)	7,92±0,18	3-9
Еозинофіли (%)	1,52±0,26	0-7
Паличкоядерні (%)	7,42±1,05	2-47
Сегментоядерні (%)	69,34±1,27	28-88



Лімфоцити (%)	21,06±1,38	4-35
Моноцити (%)	6,22±0,39	1-11
Гематокрит	0,46±0,08	0,38-0,48
ШОЕ (мм/год)	14,81±2,39	1-15
Тромбоцити (x10 <sup>9</sup> /л)	280,35±37,49	180-410

За даними обстеження рівень загального гемоглобіну при поступленні в стаціонарне відділення складав 136,21±3,06 /л, у 78 хворих (15,24%) рівень гемоглобіну перевищував 150 г/л, що свідчить про ускладнення порушення балансу еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів. Відповідно до змін показників рівня гемоглобіну спостерігалися зміни і показника гематокриту – 0,460,08. Підвищення рівня гематокриту, яке пов'язано зі згущенням крові, при поступленні в клініку виявлено в 196 пацієнтів (38,48%), що також сприяло подальшому розвитку ішемії кінцівки.

Рівень лейкоцитів відзначався в межах від 5 до 15x10<sup>9</sup>/л± (M±m, 7,92±0,18 x10<sup>9</sup>/л). Більше ніж у 50% пацієнтів спостерігалися підвищення рівня лейкоцитів. Показники лейкоцитарної формули в межах референтних величин із тенденцією до верхньої межі норми. Такі зміни в показниках загального аналізу крові є предикторами для розвитку синдрому системної запальної відповіді, який спостерігається у хворих із критичною ішемією нижніх кінцівок.

Хворим проведено біохімічні обстеження крові (табл. 2).

Таблиця 2

**Показники біохімічних аналізів крові і коагулограми у хворих із атеросклерозом аорти та артерій нижніх кінцівок (M±m) n=512**

Показник	Середнє значення	Межі коливань
Білірубін загальний (мкмоль/л)	9,6±0,5	4,6-28,2
Загальний білок (г/л)	67,5±1,1	48,0-79,8
Глюкоза (ммоль/л)	5,41±0,21	3,38-19,5
Креатинін (мкмоль/л)	0,096±0,002	0,047-0,172
АсАТ (Од/л)	53,8±11,3	24-135
АлАТ (Од/л)	60,9±7,1	41-151
CRP (мг/л)	11,80±0,72	N<10
Загальний холестерин (ммоль/л)	5,48±0,47	< 5.2
Ліпопротеїди високої щільності ЛПВЩ (ммоль/л)	1,36±0,12	no risk >1.45
Ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ) (ммоль/л)	0,74±0,06	0.26 - 1.04
Ліпопротеїди низької щільності ЛПНЩ (ммоль/л)	3,59±0,11	<3,34
Тригліцериди (Triglycerides) (ммоль/л)	2,62±0,53	<2,29
Коефіцієнт атерогенності	2,9	<2,5
Лужна фосфатаза МОд/л (IU/l)	54,27±3,16	<390
Час згортання по Лі-Уайту (хв)	7 хв ± 1 хв 27 сек	5 хв 12 сек – 8 хв 30 сек
Протромбіновий час (сек)	18,4±0,69	2-33
Протромбіновий індекс (%)	96,60±1,37	89-107
Загальний фібриноген (г/л)	13,2±0,63	2,22-12,88
Фібриноген Б (+)	Не виявлено (n= 439) 1+(n=41); 2+(n=26); 3+(n=2); 4+(n=4)	



Продовження таблиці 2

Активність антитромбіна III (%)	41,87±2,18	39-65
Толерантність плазми до гепарину (хв)	4 хв 15 сек±16 сек	3 хв10 сек – 4 хв 32 сек
Активність фібринази (сек)	113,12±9,06	93-121

Атерогенний потенціал крові, досліджений у пацієнтів, виявив такі результати. Ліпідний спектр крові пацієнтів представлений гіперхолестеринемією (5,48±0,47 ммоль/л), високим рівнем ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) (3,59±0,11 ммоль/л) та підвищеним рівнем індексу атерогенності (ІА) – 2,9. Головними причинами ушкодження ендотелію є чинники ризику атеросклерозу, які реалізують свою ушкоджуючу дію через посилення процесів оксидантного стресу. Найбільш вірогідним чинником, відповідальним за цей зв'язок, вважають рівень ліпопротеїдів низької щільності, який у наших пацієнтів був підвищений, оскільки з них формуються атеросклеротичні бляшки; крім того, ендотеліальні клітини продукують вільні радикали, похідні кисню у формі супероксидних аніонів, які здатні окислювати ЛПНЩ. За даними літератури окислені ЛПНЩ посилюють експресію молекул адгезії на поверхні ендотеліальних клітин, приводячи до моноцитарної інфільтрації субендотелію. Ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ) здійснюють трансфер холестерину від клітин периферійних органів (у тому числі судин серця, артерій мозку та ін.) в печінку, де відбувається елімінація його з організму у вигляді жовчних кислот. Функція ЛПВЩ є антиатерогенною і за нашими даними їх рівень у 1,6 разу нижчий у досліджуваній групі пацієнтів (1,36±0,12 ммоль/л). При концентрації тригліцеридів (ТГ) в крові більше 2,29 ммоль/л можна вважати, що у пацієнта вже є атеросклеротичні ураження судин. Концентрації ТГ крові в межах 1,9–2,2 ммоль/л свідчить про ймовірність розвитку атеросклерозу і можливість корекції патологічного процесу, що відповідає даним нашого дослідження. Рівень ТГ у обстежуваного контингенту складає 2,62±0,53 ммоль/л. Тривало існуючі атерогенні дисліпопротеїнемії сприяють змінам функціональних можливостей ендотелію судин і викликають структурну перебудову самої судинної стінки, тобто формують не тільки метаболічну, а й структурну основу атеросклерозу.

Оцінюючи дані таблиці, можна сказати, що у більшості хворих білірубін був у межах

норми і тільки у 31 хворого він був вище 20 мкмоль/л, що свідчить про прояв помірних явищ печінкової недостатності, яка обумовлена критичною ішемією кінцівок або помірними проявами хронічного гепатиту внаслідок зловживання алкоголем.

Також у більшості (405) хворих (76,09%) спостерігалось зниження загального білка, що пов'язано також із порушенням обмінних процесів у печінці, внаслідок ішемічних уражень нижніх кінцівок, що потребувало додаткових терапевтичних заходів під час операції або в післяопераційному періоді.

У 91 (16,54%) хворого наявна супутня патологія – цукровий діабет. У даних хворих перебіг атеросклерозу посилювався проявами ангіопатії і погіршував загоєння ран після операції, потребував корекції рівня цукру крові до операції, під час операції, в ранньому і віддаленому післяопераційному періоді.

Характерною рисою біохімічних змін, які характеризують функцію печінки, було збільшення активності ферментів АсАТ і АлАТ, які виявлені тільки у 62 хворих (11,46%), які свідчили про пошкодження гепатоцитів і збільшенні прониливості їх мембран. Про наявність печінкової дисфункції у цих хворих свідчило і зниження протромбінового індекса до 45–55% у 41 хворого (6,81%).

Про розвиток системного запалення свідчило явища лейкоцитозу в 75 (13,51%) хворих, підвищення рівня фібриногену (13,2±0,63 мг/л), який є важливим компонентом агрегації тромбоцитів, проліферації клітин, ушкодження ендотеліальних клітин, збільшення в'язкості крові. Важливим фактором є підвищення рівня СРР (11,80±0,72 мг/л). Усі наведені складові мають визначальне значення у формуванні тромбів у стенозованих ділянках артерій в післяопераційному періоді. Всі наступні показники проведених біохімічних досліджень групи спостереження були у межах референції.

Проаналізуємо дані гемостазіограми за фазами зсідання. В першій фазі зсідання (протромбіно-тромбокіназоутворення) патології не було виявлено.



При вивченні проби Лі-Уайта досліджувався показник, який характеризує дефіцит факторів як проконвертина і плазменого попередника тромбoplastина (фактор XII), IX фактор (фактор Кристмас) і VIII (антигемофільний глобулін А) або надлишок антикоагулянтів, гепарина, антитромбінів. Час згортання крові в межах 5–11 хв. вважалось нормальним.

Друга фаза – тромбіноутворення. Для обстеження показників II фази коагуляції визначали протромбіновий час і протромбіновий індекс, які у більшості наших хворих був на верхніх межах норми і тільки у 41 (7,16%) хворих – вище 100%.

Третя фаза зсідання фібриноутворення оцінювалася за даними значень фібриногену, відзначається підвищенням його рівня, що також свідчить про запальну відповідь організму. Підвищення вмісту фібриногену і зростання значень гематокрита сприяє зниженню значень ретракції кров'яного згустка. Таким чином, у осіб з досліджуваної групи відзначено достовірне згущення крові, що виражалося підвищенням концентрації фібриногену і прискоренням процесу фібриноутворення, що було зумовлено запальним процесом з ураженням судинної стінки, збільшенням кількості еритроцитів і гемоглобіну в досліджуваній групі і може свідчити про явища гіпоксії. Вивчаючи показник фібриногена В можна відзначити, що він є показником запальної реакції. У 73 (12,69%) хворих простежувалося підвищення рівня фібриногена В. В основному це були не виражені його прояви 1+ - 41(6,33%) хворих, 2+ - 26 (4, 31%) хворих, по 3+ і 4+ було всього лише шість хворих, у яких була виражена запальна реакція в межах ішемізованої стопи, що потребувало інтенсивного лікування

**Резюме.** У даній роботі вивчено та проаналізовано результати комплексного обстеження хворих із приводу критичної ішемії на фоні оклюзійно-стенотичних уражень при облітеруючому атеросклерозі судин нижніх кінцівок з урахуванням порушення гемостазіологічних характеристик.

**Ключові слова:** пацієнти, критична ішемія нижніх кінцівок, хірургічне лікування

### **Patients Hemostasiogram with critical lower extremities ischemia**

*Rusyn V.I., Korsak V.V., Horlenko F.V., Rusyn V.V., Lanhazo O.V., Mashura V.V.*

**Resume.** This paper studied and analyzed the results of a comprehensive survey of patients by the critical ischemia on the base of occlusive-stenotic disorders in vessels atherosclerosis obliterans of lower limbs with consideration of hemostasis violations.

**Key words:** patients, critical lower extremities ischemia, surgical treatment

ня в передопераційному періоді.

Дослідження антикоагулянтної системи проводилось шляхом визначення активності антитромбіна III і толерантності плазми до гепарину. Зниження активності антитромбіна до 40–60% вважалось ознакою гіперкоагуляції і лише у деяких хворих 31 (5,42%) він був нижче 40%.

При визначенні толерантності плазми до гепарину вважалось, що зниження цього показника менше трьох хвилин, говорить про зниження антикоагуляційної активності. Такі зміни нами були виявлені у 226 (42,59%) хворих.

Оцінка гемостатичних властивостей кров'яного згустку проводилась по обстеженню активності фібрінази (фактор XIII), де середня величина показника у наших хворих перевищувала норму (112±9 сек), що говорить про зниження фібрінолітичних властивостей плазми крові і збільшення коагуляційних властивостей крові.

### **Висновки**

Отже, за даними біохімічного обстеження крові, даних гемостазіограми, можна сказати, що у більшості хворих (481 (92,06%) хворих) були порушення в системі гомеостазу, у вигляді реакції системного запалення, зсувах гомеостазу в бік гіперкоагуляції, що потребує багатопланової корекції та додаткових заходів підготовки хворих до оперативного лікування.

Явища гіперкоагуляції ускладнюють перебіг процесу атеросклерозу аорти і артерій нижніх кінцівок та викликають у місці стеноза, при руйнації атеросклеротичної бляшки, тромбоз стенозованого сегмента артерії з наступним розвитком критичної ішемії.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Громнацкий Н.И. Липидный спектр крови детей и подростков с артериальной гипертензией / Н.И. Громнацкий, Н.Н. Громнацкая // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2008. – № S2. – С. 104.
2. Taylor W.R. Mechanical deformation of the arterial wall in hypertension: a mechanism for vascular pathology // Am. J. Med.Sci. – 1998. – Vol. 316 (3). – P. 156–161.
3. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / под ред. Н.Н. Петрищева. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003. – 181 с.
4. Габитов Н.И. Артериальная гипертензия как сердечно-сосудистый синдром с наследственной предрасположенностью / Н.И. Габитов // Башкир. хим. журнал. – 2006. – № 4. – С. 43–44.
5. Хірургія дистальних відділів термінальної аорти: монографія / [Русин В.І., Корсак В.В., Чобей С.М. та ін.]. – Ужгород: Карпати, 2012. – 488 с.
6. Heidrich H. Are there predictors for the outcome of a PGE1 treatment in peripheral arterial disease with critical limb ischaemia / H. Heidrich, T. Schmidt, C. Fahrigh // Vasa. – 2005. – Vol. 34, № 2. – P. 101–107.
7. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) / L. Norgren, W.R. Hiatt, J.A. Dormandy [et al.] // Journal of Vascular Surgery. – January, 2007. – 63 p.
8. Long-Term Results After Directional Atherectomy of Femoro-Popliteal Lesions / Th. Zeller, S. Sixt, Th. Schwarz [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – № 48 (8). – P. 1573 – 1578.
9. Predictors of failure and success of tibial interventions for critical limb ischemia / N. Fernandez, R. McEnaney, L.K. Marone [et al.] // J. Vasc. Surg. – 2010. – № 52 (4). – P. 834–842.