

Клинические особенности состояния системы гемостаза при артериовенозных формах врожденных сосудистых мальформаций



Л. М. Чернуха¹, Е. В. Каширова¹, Э. В. Луговской²,
С. В. Комисаренко², И. Н. Колесникова²,
Е. М. Макогоненко², Т. Н. Платонова²,
Л. В. Пирогова², О. В. Горницкая²

¹ ДУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А. А. Шалимова НАМН Украины», Киев

² Институт биохимии имени А. В. Палладина НАН Украины, Киев

Цель работы — изучить особенности состояния системы гемостаза у пациентов с диффузными артериовенозными формами врожденных сосудистых мальформаций (АВФ ВСМ) на основе оценки информативности комплекса иммунодиагностических тестов для определения степени активации системы свертывания крови и фибринолиза с целью прогнозирования гемостазиологических осложнений в периоперационный период.

Материалы и методы. В статье представлены результаты исследования системы плазменного гемостаза (D-димер, растворимый фибрин, фибриноген) и системы фибринолиза (протеин С) с использованием иммунодиагностической тест-системы в до- и ранний послеоперационный периоды (до 3 суток) у пациентов основной группы (с АВФ ВСМ, n = 23) и у пациентов контрольной группы с варикозной болезнью (n = 16, клинический класс С3–С5, СЕАР).

Результаты и обсуждение. В дооперационный период у 9 (43 %) пациентов с АВФ ВСМ выявлен дисбаланс в виде значительной активации коагуляционного звена при нормальной активности протеина С. В контрольной группе у 10 (62,5 %) пациентов до операции выявлена умеренная активация коагуляционного звена при нормальной активности системы фибринолиза (протеина С). В послеоперационный период в основной группе отмечена корреляция между параметрами свертывающего и фибринолитического потенциалов, при этом гипокоагуляция отмечена у 4 (57 %) пациентов, в контрольной группе дисбаланс между системами свертывания крови и фибринолиза в виде гиперкоагуляции отмечен у 5 (45,5 %) пациентов.

Выводы. С целью своевременной коррекции гемостазиологических нарушений и предотвращения фатальных геморрагических осложнений в периоперационный период пациентам с диффузными АВФ ВСМ необходимо выполнять диагностические тесты, характеризующие состояние компонентов системы свертывания крови и фибринолиза.

Ключевые слова: врожденные сосудистые мальформации, артериовенозные формы, иммунодиагностическая тест-система, D-димер, растворимый фибрин, фибриноген, протеин С, баланс, дисбаланс.

Врожденные сосудистые мальформации (ВСМ) (ангиодисплазии) — структурные аномалии, образующиеся в период эмбрионального васкуло-

и ангиогенеза в результате комплексного взаимодействия тератогенных факторов, проявляющиеся в виде гипер-, гипо-, аплазии артерий, вен, капилляров и лимфатических сосудов, развитием артериовенозных (АВ) соустьев, что приводит к выраженным анатомо-функциональным нарушениям и ранней инвалидизации больных. В общей популяции ВСМ встречаются в 1,5–10 % случаев, при этом удельный вес наиболее тяжелых артериовенозных форм (АВФ) ВСМ варьирует от 36 до 43,3 % [2, 12]. Значимость проблемы диагностики и лечения ВСМ определяется реальной опасно-

Стаття надійшла до редакції 25 січня 2015 р.

Каширова Олена Володимирівна, мол. наук. співр.
03680, м. Київ, вул. Героїв Севастополя, 30, відділ хірургії
магістральних суд. E-mail: aristosha@list.ru

© Л. М. Чернуха, О. В. Каширова, Е. В. Луговской, С. В. Комисаренко,
И. Н. Колесникова, Е. М. Макогоненко, Т. М. Платонова,
Л. В. Пирогова, О. В. Горницкая, 2015

стью развития крайне тяжелых осложнений — трофических язв, тяжелых кровотечений из ангиоматозных тканей, а также нарушений центральной гемодинамики при неустранимом патологическом АВ-сбросе. Кровотечение является одной из причин, затрудняющих хирургическое лечение диффузных ВСМ. Повышенная интраоперационная кровопотеря зависит не только от степени васкуляризации ВСМ, но и от изменений свертывающей системы крови, что часто проявляется гипокоагуляцией, которая наиболее характерна для пациентов с диффузными ВСМ [10, 13, 14].

Нарушения системы гемостаза при различных формах системных мезенхиматозных дисплазий были описаны достаточно давно, однако интерпретация полученных данных, касающихся патогенеза указанных состояний, не всегда была корректной. Эти изменения связывали преимущественно с наследственными дефектами сосудистотромбоцитарного звена системы гемостаза, с болезнью Виллебранда, дефицитом факторов VII и XIII [9] и т. д.

ВСМ являются одной из форм дисплазий соединительной ткани (ДСТ), которые часто сопровождаются нарушением системы гемостаза — так называемые гематомезенхимальные дисплазии (ГМД) — группа врожденных заболеваний соединительной ткани, сочетающихся с первичными нарушениями в системе гемостаза, что клинически проявляется геморрагическим синдромом. Отличительной чертой ГМД является сочетанный характер нарушений при первичной роли неполноценности мезенхимального листка, в частности стенок сосудов, при этом могут быть нарушены все звенья системы гемостаза, что проявляется сочетанием нескольких типов кровоточивости (тромбоцитарного и сосудистого, коагуляционного и сосудистого и др.). Системные ГМД могут быть связаны с врожденной аномалией факторов свертывания крови и/или их дефицитом [9, 10]. В свою очередь, многие важные стороны патогенеза кровоточивости при ГМД остаются пока недостаточно исследованными. При геморрагическом синдроме практически все исследователи отмечают нарушения в системе гемостаза на конечном этапе свертывания крови у пациентов с ДСТ, что проявляется в удлинении тромбинового и анцистронового времени свертывания плазмы крови (замедление времени образования фибринового сгустка), связанные с нарушением структуры фибриногена [9]. Информация о содержании фибриногена в плазме крови и его функциональном состоянии важна, поскольку он является белком острой фазы и индикатором процесса воспаления. При воспалительных процессах и оперативном вмешательстве содержание фибриногена в плазме крови значительно возрастает, что создает угрозу тромботических осложнений.

Несмотря на частое и практически закономерное появление геморрагических нарушений у пациентов с АВФ ВСМ, точная диагностика и адекватная предоперационная подготовка позволяют избежать массивных кровотечений и тромботических осложнений.

Цель работы — изучить особенности состояния системы гемостаза у пациентов с диффузными артериовенозными формами врожденных сосудистых мальформаций на основе оценки информативности комплекса иммунодиагностических тестов для определения степени активации системы свертывания крови и фибринолиза с целью прогнозирования гемостазиологических осложнений в периоперационный период.

Материалы и методы

Обследовано 23 пациента с АВФ ВСМ (женщин — 17, мужчин — 6). Возрастной диапазон — от 5 до 57 лет, средний возраст — 20,9 года. Алгоритм обследования включал клинический осмотр, ультразвуковое дуплексное сканирование, ультразвуковую доплерографию, ангиографию, спиральную компьютерную томографию, рентгенологическое исследование костей, общеклинические методы (лабораторные, ЭКГ, ЭхоКГ). Пациентов распределяли в соответствии с клинико-анатомическими формами согласно общепринятой Гамбургской классификации (в модификации ISSVA, 1992) и классификации В. Н. Дана (1988) [2, 12].

Все пациенты были подразделены на группы по трем основным критериям: по клинико-анатомической форме заболевания (по преобладающему анатомическому компоненту — артериовенозная, венозная или смешанная форма); по гемодинамическим и анатомическим параметрам (макро-, микрофистулезная форма, сочетание макро- и микрофистул); по распространенности процесса (диффузные или локализованные формы) (табл. 1).

Для анализа состояния коагуляционного звена системы гемостаза определяли время свертывания плазмы крови в тесте, протромбиновое время (международное нормализованное отношение (МНО)), содержание в плазме крови фибриногена, D-димера, растворимого фибрина (РФ) [5]. Для характеристики антикоагулянтного звена определяли активность протеина С [7]. Исследования проводили до и после операции в ранний послеоперационный период (до 3 суток). Для определения гемостатического потенциала использовали рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (rt-PA) Boehringer Ingelheim, реагент АЧТВ «Ренам» (Россия) [8].

Гемостатический потенциал плазмы крови определяли спектрофотометрически, регистрируя поглощение света фибриновым сгустком при

Т а б л и ц а 1

Клинико-анатомические формы основной группы пациентов

Клинико-анатомическая форма	Количество пациентов (n = 23)	Номера пациентов
A Диффузная АВ макро-, микрофистулезная форма	9 (39,1 %)	1, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 14, 16
B Локализованная АВ макро-, микрофистулезная форма	5 (21,7 %)	2, 3, 4, 18, 23
C Диффузная АВ микрофистулезная форма Смешанная форма (венозная, АВ микрофистулезная)	7 (30,4 %)	6, 12, 20, 21 13, 15, 17
D Смешанная форма без АВ-сброса	2 (8,8 %)	19, 22

Т а б л и ц а 2

Клинический класс ВВ по классификации СЕАР у пациентов контрольной группы

Класс	Количество пациентов (n = 16)	Номера пациентов
C3	12 (75,00 %)	1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14
C4	2 (12,50 %)	3, 16
C5	1 (6,25 %)	15
C6	1 (6,25 %)	10

405 нм, образовавшимся в лунках полистироловых микропланшетов для ИФА. В лунки последовательно вносили 0,05 М НЕРЕС буфер, рН 7,4, содержащий 0,15 моль NaCl и 5 ммоль CaCl₂, 70 мкл плазмы крови и rt-PA в конечной концентрации 75 МЕ/мл. Общий объем реакционной смеси — 300 мкл. Образование и разрушение сгустка в плазме крови происходит в присутствии реагента АЧТВ (индуктор свертывания) и rt-PA. Экспериментальные кривые анализировали с помощью специализированной компьютерной программы (рис. 1).

Для интерпретации патогенетических аспектов системы гемостаза и анализа изменений, полученных в работе, была введена контрольная группа, в которую вошли 16 пациентов с варикозной болезнью (ВВ) (табл. 2). Клинический класс ВВ по классификации СЕАР С3 наблюдался у 12 (75 %) паци-

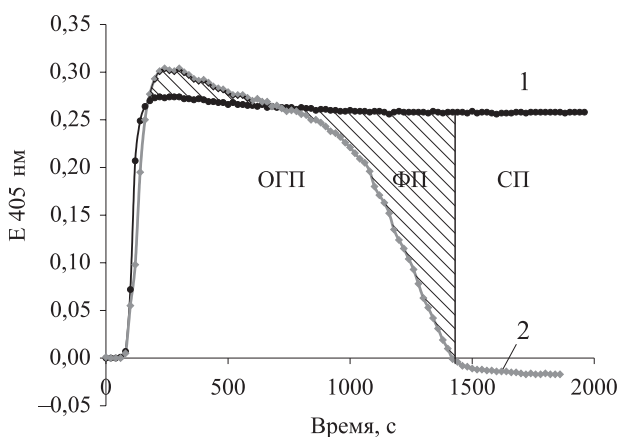
ентов, С4 — у 2 (12,5 %), С5 — у 1 (6,25 %) и С6 — у 1 (6,25 %). У 5 (31,25 %) пациентов исследование проведено до оперативного лечения, у 11 (68,75 %) — до и после (до 3 суток) операции. У пациентов контрольной группы не выявлено клинических признаков тромботического процесса.

Результаты и обсуждение

Для оценки степени активации системы свертывания крови важна информация о содержании РФ и D-димера. Увеличение содержания РФ без соответствующего увеличения содержания D-димера является прогностическим показателем вероятности развития тромбозов. Для определения данных параметров в плазме крови пациентов до и после оперативного вмешательства использованы тесты, разработанные на основе моноклональных антител [6, 15].

Результаты исследований состояния системы гемостаза накануне операции показали, что значение МНО, характеризующее активацию факторов внешнего пути системы свертывания крови, находится в пределах нормы (1–1,25), у 9 (39 %) пациентов значительно повышено содержание в плазме крови фибриногена (от 3,7 до 7,2 г/л при норме 2–3 г/л), у 10 (43 %) — РФ (от 3,6 до 50 мкг/мл при норме 3 мкг/мл) и у 7 (30,4 %) — D-димера (от 119,3 до 1608,3 нг/мл при норме (70 ± 20) нг/мл). Активность протеина С у 21 (95 %) пациента соответствовала норме (85–100 %) (табл. 3).

О значительной активации системы свертывания крови еще до операции свидетельствует повышенное содержание РФ, обнаруженное у 10 (43 %) пациентов. Отмечено, что накопление РФ не всегда сопровождается повышением содержания D-димера (пациенты № № 3 и 23). Высокое содержание в плазме крови РФ и низкий уровень



СП — свертывающий потенциал крови; ФП — фибринолитический потенциал, ОГП — общий гемостатический потенциал (ОГП = СП – ФП).

Рис. 1. Графический анализ образования и разрушения сгустка: 1 — в присутствии реагента АЧТВ; 2 — в присутствии реагента АЧТВ и rt-PA

Т а б л и ц а 3

Показатели состояния коагуляционного звена системы гемостаза пациентов с АВФ ВСМ до операции

Номер пациента	Фибриноген, мг/мл	РФ, мкг/мл	D-димер, нг/мл	Активность протеина С, %	МНО
11	1,8	1,3	9,8	97	1,33
12	1,6	1,7	17,5	85	1,20
9	2,2	1,8	88,7	86	1,19
14	3,4	1,9	41,1	100	1,24
6	3,9	1,9	91	94	1,00
4	5,5	2	77,2	89	1,19
7	5,2	2,2	101	100	1,23
18	2	2,4	35	100	1,02
17	2,4	2,6	15,5	90	1,30
22	2,6	2,7	114	91	1,01
20	3,7	2,8	25,8	88	1,44
21	1,8	3	41,5–1,1		
10	2,4	3,2	84,9	100	1,23
16	1,8	3,6	38,8	100	1,17
Пациенты с высокой степенью активации системы свертывания крови					
2	7,5	4	119,3	94	1,17
15	2	4,2	591,4	86	1,20
8	4,6	5,3	127,8	100	1,17
1	7,2	7,6	331,7		0,99
5	4,5	13,1	316,6	94	1,24
19	3,1	16,3	1608,3	84	1,39
3	6,7	25	40,12	76	1,20
23	2,9	30,3	48,2	93	1,43
13	3,6	50	759,4	90	1,31
Норма	2–3	< 3	70 ± 20	100 ± 20	1,00 ± 0,10

Номера пациентов указаны в порядке поступления образцов плазмы крови в лабораторию.

D-димера свидетельствуют об активации системы свертывания крови и снижении активности фибринолиза, что указывает на принадлежность пациентов № 3, 13 и 23 к группе риска.

Наличие ВСМ, особенно АВФ (которая характеризуется «высокоскоростной» гемодинамикой с неполноценными (незрелыми) структурными компонентами сосудистой стенки, являющихся следствием порока развития, возникающего на ранних стадиях эмбрионального васкуло- и ангиогенеза), является предрасполагающим фактором для развития последних нарушений в системе гемостаза. В данной ситуации можно вполне обоснованно говорить о наличии в предоперационный период компенсированного (хронического, неявного) прокоагулянтного сдвига в виде развития коагуляционного варианта синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома). Как свидетельствуют данные литературы, хронический ДВС-синдром развивается у всех

пациентов с заболеваниями сосудов. Однако гемодинамические параметры и степень поражения сосудистой стенки могут варьировать в зависимости от нозологии [1, 4]. К примеру, у пациентов с длительно существующим атеросклеротическим поражением диагностируют выраженную коагулопатию потребления, крайним проявлением которой является ДВС-синдром. Исходный гемостазиологический потенциал при мультифокальном атеросклерозе смещен в сторону гиперкоагуляции и характеризуется прогрессированием коагулопатии потребления [1, 3]. Оперативное вмешательство существенно влияет на систему гемостаза, вызывая «прогрессирование» активации системы свертывания крови и фибринолиза, что усугубляет уже существующую коагулопатию потребления и может быть причиной развития кровотечений в интра- и/или послеоперационный период [3].

В табл. 4 представлены данные состояния системы свертывания крови пациентов до и после опе-

Т а б л и ц а 4

Показатели состояния коагуляционного звена системы гемостаза пациентов с АВФ ВСМ до и после операции

Номер пациента	Фибриноген, мг/мл		РФ, мкг/мл		D-димер, нг/мл		Протеин С, %	
	До операции	После операции	До операции	После операции	До операции	После операции	До операции	После операции
1	7,2	8,6	7,6	5	331,7	259,8	–	–
5	4,5	5	13,1	26,1	316,6	692,1	94	87
7	5,2	2,6	2,2	2,7	101	339,4	100	55
8	4,6	2,3	5,3	2,8	127,8	374,1	100	93
9	2,2	2,4	1,8	1,7	88,7	297,7	86	93
10	2,4	1,8	3,2	2,8	84,9	255,2	100	84
11	1,8	5,6	1,3	7,3	9,8	449,8	97	76
Норма	2–3		< 3		70 ± 20		100 ± 15	

Номера пациентов указаны по мере поступления образцов плазмы крови в лабораторию.

рации. Показатели содержания фибриногена и РФ после операции у пациентов № 1, 5 и 11 значительно превышают норму, при этом наблюдается незначительное повышение содержания D-димера в плазме крови больных № 5 и 11, а у пациента № 1 оно остается практически неизменным. Этим пациентам интраоперационно выполняли трансфузию эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы в связи с кровопотерей. Информация о содержании D-димера опосредованно может указывать на активацию фибринолитического звена системы гемостаза. Небольшое повышение содержания D-димера на фоне значительного накопления РФ (пациент № 5) указывает на возникновение в системе гемостаза активационных процессов, вызывающих нарушение равновесия между коагуляционным и фибринолитическим звеньями гемостаза.

Небольшое повышение (в 3–5 раз по сравнению с нормой) содержания в плазме крови D-димера после операции у пациентов № 7–10 (см. табл. 4) нельзя рассматривать как однозначный показатель тромбообразования. Повышение показателя D-димера как маркера тромбообразования информативно только в сочетании с возрастающим показателем РФ. У пациентов № 7–10 (4 (57%)) наблюдается снижение РФ после операции на фоне небольшого повышения D-димера, что свидетельствует о снижении степени активации системы свертывания и нормализации функционирования фибринолиза.

Таким образом, повышение содержания D-димера опосредованно указывает на образование в плазме крови фибрина и его лизис независимо от объема, причин образования и локализации тромба.

Для оценки баланса между коагуляционным и фибринолитическим звеньями гемостаза мы использовали метод определения ОГП, который

позволяет охарактеризовать состояние системы свертывания крови, фибринолиза и баланс между ними в плазме крови больных. Изменения этих параметров представлены на примере анализа плазмы крови пациента № 5 (рис. 2; см. табл. 4).

Интегральные параметры процессов формирования и разрушения фибринового сгустка, такие как СП, ОГП и ФП, после операции у пациента № 5 (см. табл. 4) увеличиваются в 2 раза по сравнению с соответствующими показателями до операции и приближаются к норме (рис. 2). Аналогично возрастает и концентрация в плазме крови РФ и D-димера (рис. 3). Поскольку общепринятым счи-

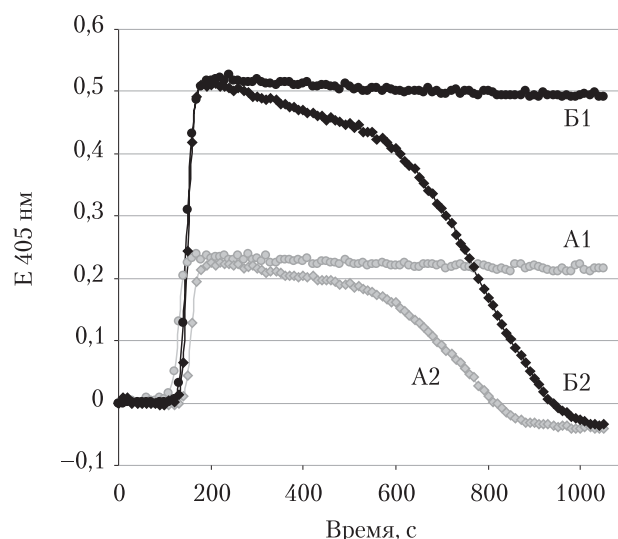


Рис. 2. Кривые образования и разрушения сгустка в плазме крови пациента № 5:

А1 – до операции в присутствии реагента АЧТВ;
А2 – до операции в присутствии реагента АЧТВ и rt-PA;
Б1 – после операции в присутствии реагента АЧТВ;
Б2 – после операции в присутствии реагента АЧТВ и rt-PA

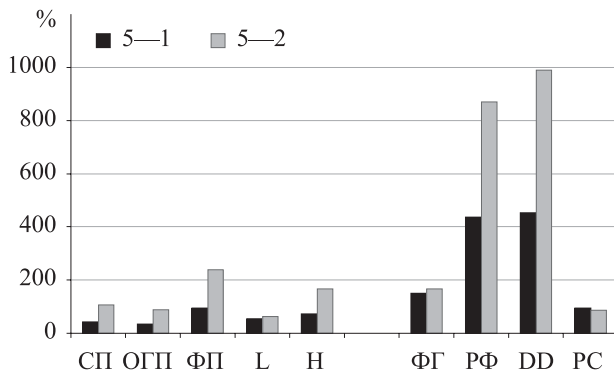


Рис. 3. Сравнение параметров системы гемостаза у пациента № 5 до и после операции. Величины параметров представлены в процентах по отношению к норме. L – время полулизиса сгустка, H – оптическая плотность сгустка. ФГ, РФ, DD – концентрация фибриногена, растворимого фибрина, D-димера соответственно; PC – активность протеина C

тается, что концентрация РФ и D-димера характеризует состояние системы свертывания и фибринолиза, то их корреляция с величинами СП и ФП позволяет высказать предположение о том, что повышение ОГП указывает на активацию системы свертывания крови и фибринолиза. Таким образом, наблюдается корреляция между параметрами

СП и ФП и степенью активации системы свертывания крови и фибринолиза.

Следует отметить, что концентрация фибриногена и время полулизиса сгустка остаются практически неизменными. Однако величина ОГП в образцах плазмы крови после операции увеличивается, что может свидетельствовать об изменении структуры фибрилл сгустка (увеличение их диаметра), образовавшегося под действием АЧТВ (см. рис. 3). На это указывает рост параметра H, соответствующего максимальной оптической плотности сгустка. Как установлено в исследованиях [11], оптическая плотность сгустка является функцией диаметра фибрилл. Таким образом, величина ОГП наряду с концентрацией РФ и D-димера потенциально может быть использована для характеристики состояния системы гемостаза у пациента с АВФ ВСМ.

Основной причиной активации коагуляционного звена системы гемостаза у пациентов контрольной группы (n = 16) в дооперационный период является замедление кровотока и стаз крови в варикозно измененных подкожных венах, при этом застой крови, лимфы и отек тканей способствуют формированию очагов воспаления в подкожной клетчатке и коже у пациентов с ВБ класса С3–С6 (табл. 5).

В дооперационный период у 10 (62,5%) пациентов контрольной группы выявлена умеренная

Т а б л и ц а 5

Показатели системы гемостаза в контрольной группе пациентов до операции (n = 16)

Номер пациента	Фибриноген, мг/мл	РФ, мкг/мл	D-димер, нг/мл	Протеин С, %	Количество пациентов
1, 7, 10	N	N	N	N	3 (18,75%)
5, 14, 16	N	N	N	↑	3 (18,75%)
2, 3, 11,12, 13, 15	N	↑	↑	N	6 (37,5%)
9	N	↑	N	N	1 (6,25%)
4, 6, 8	↑	↑	↑	N	3 (18,75%)

N – норма, ↑ – уровень повышен, ↓ – уровень снижен.

Т а б л и ц а 6

Показатели системы гемостаза в контрольной группе пациентов после операции (n = 11)

Номер пациента	Фибриноген, мг/мл		РФ, мкг/мл		D-димер, нг/мл		Протеин С, %		Количество пациентов
	До операции	После операции	До операции	После операции	До операции	После операции	До операции	После операции	
5, 14, 16	N	N	N	↑	N	↑	↑	N	3 (18,75%)
7,10	N	N	N	↑	N	↑	N	N	2 (12,5%)
3, 11, 12	N	N	↑	↓	↑	↓	N	N	3 (27,3%)
9	N	N	↑	↑↑	N	↑	N	N	1 (6,25%)
13	N	N	↑	↑↑	↑	↓	N	N	1 (6,25%)
15			↑	↓	↑	↑↑	N	N	1 (6,25%)

↑↑ – уровень еще более повышен.

(увеличение в 2—3 раза) активация коагуляционного звена системы гемостаза в различной степени при нормальном содержании физиологического антикоагулянта протеина С (см. табл. 5).

В послеоперационный период (2—3-и сутки) у 5 (45,5%) пациентов отмечена значительная активация системы свертывания крови: повышение содержания РФ без значительного повышения концентрации D-димера, что свидетельствует о нарушении баланса между системами свертывания крови и фибринолиза (табл. 6).

Таким образом, при разработке алгоритма лабораторной диагностики состояния системы свертывания крови больных с ВСМ необходимо выполнять тесты, характеризующие состояние компонентов системы свертывания крови и фибринолиза. D-димер является важным диагностическим показателем состояния фибринолитического звена системы гемостаза. Однако использование только одного теста на D-димер недостаточно для адекватной оценки состояния системы гемостаза пациента, поскольку низкий уровень D-димера при накоплении РФ не позволяет исключить возможность развития нарушений в системе гемостаза, в том числе тромботических осложнений. Использование тест-систем определения содержания фибриногена, D-димера и РФ, а также активности протеина С позволяет выявлять нарушения баланса между свертыванием крови и фибринолизом, определять степень активации системы свертывания крови. Представленные данные свидетельствуют о необходимости лабораторного контроля состояния системы гемостаза на всех этапах лечения пациентов с АВФ ВСМ для оценки его адекватности, поскольку при диффузных АВФ ВСМ оперативное лечение носит этапный характер, то есть в послеоперационный период остается зона ангиоматозных тканей с патологической гемодинамикой, при этом наличие предсуществующей активации системы свертывания крови может привести в последующем к развитию клинически явного ДВС-синдрома, проявляющегося фатальными геморрагическими осложнениями.

Выводы

У 10 (43%) пациентов с диффузными артериовенозными формами врожденных сосудистых мальформаций в дооперационный период выявлен значительный дисбаланс в системе гемостаза, проявляющийся значительной активацией коагуляционного звена при нормальной активности системы фибринолиза. В контрольной группе предсуществующая активация коагуляционного звена выявлена у 10 (62,5%) пациентов, что может свидетельствовать о более значительных, развившихся с рождения, компенсаторных механизмах у пациентов с диффузными артериовенозными формами врожденных сосудистых мальформаций.

В послеоперационный период у пациентов с диффузными артериовенозными формами врожденных сосудистых мальформаций отмечена корреляция между параметрами свертывающего и фибринолитического потенциалов и степенью активации системы свертывания крови и фибринолиза, при этом у 4 (57%) больных наблюдается снижение степени активации системы свертывания на фоне нормализации функционирования фибринолиза, что может быть связано, во-первых, с уменьшением объема патологического артериовенозного сброса крови; во-вторых, с недостаточной интраоперационной коррекцией кровопотери и состояния плазменного звена гемостаза.

В контрольной группе дисбаланс между системами свертывания крови и фибринолиза в послеоперационный период отмечен у 5 (45,5%) пациентов, что проявлялось значительной активацией состояния коагуляционного гемостаза.

Все пациенты с диффузными артериовенозными формами врожденных сосудистых мальформаций должны относиться к группе риска по развитию гемостазиологических осложнений, коррекцию которых следует осуществлять в интра- и послеоперационный периоды в виде протекции компенсаторных механизмов (тщательный гемостаз, использование миниинвазивных методик) и в виде возмещения дефицитов системы гемостаза (трансфузия свежзамороженной плазмы, криопреципитата, тромбоконцентрата и т. д.).

Литература

1. Вачев А. Н., Труханова И. Г., Гуреев А. Д. Коррекция коагулопатии потребления у пациентов при открытых операциях на брюшном отделе аорты // *Ангиол. и сосуд. хирург.* — 2013. — Т. 19, № 3. — С. 117—121.
2. Дан В. Н., Сапелкин С. В. Ангиодисплазии (врожденные пороки развития сосудов). — М., Вердана: Издательство РГМУ, 2008. — 44 с.
3. Долгов В. В., Свирич П. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. — М., 2005. — 227 с.
4. Луговской Э. В., Ефимов Д. А., Гриценко П. Г. и др. Растворимый фибрин и D-димер как молекулярные маркеры сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом // *Доповіді Національної академії наук України.* — 2009. — № 12. — С. 190—193.
5. Луговской Э. В., Колесникова И. Н., Луговская Н. Э. и др. Растворимый фибрин и D-димер при нормально протекающей

- беременности и при угрозе ее прерывания // Укр. биохим. журн. — 2006. — 78, № 4. — С. 120—129.
6. Папаян Л. П., Князева Е. С. Д-Димер в клинической практике: Пособие для врачей / Под ред. Н. Н. Петрищева. — М.: 000 «Инсайт полиграфик», 2002. — 20 с.
 7. Платонова Т. Н., Горницкая О. В. Выделение и свойства активатора протеина С из яда щитомордника обыкновенного (*Agkistrodon halys halis*) // Биомед. химия: Научн.-практ. журн. — 2003. — 49, № 5. — С. 470—478.
 8. Рубленко А. М., Урвант Л. П., Макогоненко Є. М. та ін. Вплив активатора протеїну С на загальний гемостатичний потенціал плазми крові за едопротезування тазостегнового суглоба // Укр. біохім. журн. — 2011. — Т. 83, № 5. — С. 32—38.
 9. Стуров В. Г., Чупрова А. В., Антонов А. Р. Геморрагические дисфибриногенемии и другие нарушения эффективности конечного этапа свертывания крови у детей с синдромом системной мезенхимальной дисплазии // Педиатрия. — 2005. — 84 (3). — С. 11—16.
 10. Хрущева Е. А., Титова М. И. Система гемостаза при хирургических заболеваниях сердца, сосудов и легких. — М., 1974. — 155 с.
 11. Carr M. E. Jr., Hermans J. Size and density of fibrin fibers from turbidity // *Macromolecules*. — 1978. — Jan-Feb; 11, N 1. — P. 46—50.
 12. Lee B. B., Do Y. S., Yakes W. et al. Management of arteriovenous malformations: a multidisciplinary approach // *J. Vasc. Surg.* — 2004. — 39 (3). — P. 590—600.
 13. Mazoyer E., Enjolras O., Laurian C. et al. Coagulation abnormalities associated with extensive venous malformations of the limbs: differentiation from Kasabach-Merritt syndrome // *Clin. Lab. Haematol.* — 2002. — 24 (4). — P. 243—251.
 14. Yamamoto H., Muneta T., Asahina S. et al. Lower leg fracture with Parkes-Weber syndrome complicated by disseminated intravascular coagulation // *J. Orthop. Trauma*. — 1995. — 9 (5). — P. 449—452.
 15. Zhu T., Marinez I., Emmerich J. Venous thromboembolism: risk factors for recurrence // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2009. — 29, N 3. — P. 298—310.

Клінічні особливості стану системи гемостазу при артеріовенозних формах природжених судинних мальформацій

Л. М. Чернуха¹, О. В. Каширова¹, Е. В. Луговської²,
С. В. Комісаренко², І. Н. Колесникова², Є. М. Макогоненко²,
Т. М. Платонова², Л. В. Пірогова², О. В. Горницька²

¹ ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України», Київ

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

Мета роботи — вивчити особливості стану системи гемостазу в пацієнтів із дифузними артеріовенозними формами природжених судинних мальформацій (АВФ ПСМ) на підставі оцінки інформативності комплексу імунодіагностичних тестів для визначення ступеня активації системи зсідання крові й фібринолізу з метою прогнозування гемостазіологічних ускладнень у періопераційний період.

Матеріали і методи. У статті представлено результати дослідження системи плазмового гемостазу (D-димер, розчинний фібрин, фібриноген) і системи фібринолізу (протеїн С) з використанням імунодіагностичної тест-системи в до- і ранній післяопераційний періоди (до 3 діб) у пацієнтів основної групи (з АВФ ПСМ, n = 23) і в пацієнтів контрольної групи з варикозною хворобою (n = 16, клінічний клас С3—С5, СЕАР).

Результати та обговорення. У доопераційний період у 9 (43%) пацієнтів з АВФ ПСМ виявлено дисбаланс у вигляді значної активації коагуляційної ланки за нормальної активності протеїну С. У контрольній групі у 10 (62,5%) пацієнтів до операції виявлено помірну активацію коагуляційної ланки за нормальної активності системи фібринолізу (протеїну С). У післяопераційний період в основній групі відзначено кореляцію між параметрами фібринолітичного потенціалу і потенціалу зсідання, при цьому гіпокоагуляцію відзначено у 4 (57%) пацієнтів, у контрольній групі дисбаланс між системами зсідання крові і фібринолізу у вигляді гіперкоагуляції виявлено у 5 (45,5%) пацієнтів.

Висновки. З метою своєчасної корекції гемостазіологічних порушень і запобігання фатальним геморагічним ускладненням у періопераційний період пацієнтам із дифузними АВФ необхідно виконувати діагностичні тести, що характеризують стан компонентів системи зсідання крові й фібринолізу.

Ключові слова: природжені судинні мальформації, артеріовенозні форми, імунодіагностична тест-система, D-димер, розчинний фібрин, фібриноген, протеїн С, баланс, дисбаланс.

Clinical features of the state of hemostasis system at arteriovenous forms of congenital vascular malformations

L. M. Chernukha¹, O. V. Kashyrova¹, E. V. Lugovskoy²,
S. V. Komisarenko², I. N. Kolesnikova², Ye. M. Makohonenko²,
T. M. Platonova², L. V. Pirogova², O. V. Gornicka²

¹ O. O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology of NAMS of Ukraine, Kyiv

² O. V. Palladin Institute of Biochemistry of NAS of Ukraine, Kyiv

Purpose – to investigate the characteristics of plasma hemostasis and fibrinolytic system of patients with diffuse arteriovenous forms of congenital vascular malformations (AVF CVM) based on the assessment of immunodiagnostic tests informativeness for determination of plasma coagulative and fibrinolytic systems activation degree aimed to forecast hemostasiological disturbances in perioperative period.

Materials and methods. The article presents the outcomes of the investigation of clinical characteristic of plasma hemostasis (D-dimer, soluble fibrin, fibrinogen) and fibrinolytic system (protein C) with the use of immunodiagnostic test system in preoperative and early postoperative periods (up to 3 days) in patients of the main group (with AVF CVM, n = 23) and in patients of the control group with varicose vein disease (n = 16, clinical class C3–C5, by CEAP).

Results and discussion. A significant imbalance was discovered of hemostasis system in the preoperative period in 9 (43%) patients with AVF CVM, manifesting with significant activation of coagulation capacity with normal activity of fibrinolytic system. Moderate activity of coagulation capacity activation of hemostasis system in 10 (62.5%) patients of the control group was discovered. The correlation between characteristics of coagulative and fibrinolytic systems was observed in postoperative period in the main group; hypocoagulation was observed at 4 (57%) patients with AVF CVM; imbalance between characteristics of coagulation and fibrinolytic systems (hypercoagulability) was observed in 5 (45.5%) patients of the control group.

Conclusions. Diagnostic tests defining the status of coagulative and fibrinolytic systems are necessary for timely correction of hemostasiological disturbances and prevention of fatal hemorrhagic complications in the perioperative period in patients with diffuse AVF CVM.

Key words: congenital vascular malformations, arteriovenous forms, immunodiagnostic test-system, D-dimer, soluble fibrin, fibrinogen, protein C, balance, imbalance.