

На правах рукописи

Чернов Юрий Николаевич

**МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ТРОМБООПАСНОСТИ
ПРИ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ
НА ОРГАНАХ МАЛОГО ТАЗА**

14.00.16 - патологическая физиология

14.00.01 - акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Томск – 2008

Работа выполнена в Государственном учреждении «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии» Томского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.

Научные руководители:

доктор медицинских наук **Каиров Гайса Тлепович**

доктор медицинских наук **Агаркова Любовь Аглямовна**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава **Уразова Ольга Ивановна**

кандидат медицинских наук, главный врач ГУ НИИ АГиП ТНЦ СО РАМН **Чернявская Ольга Владимировна**

Ведущая организация – ГУ НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН

Защита состоится «_____» _____ 2008 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д208.096.01 при Сибирском государственном медицинском университете по адресу: 634050 г. Томск, ул. Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке Сибирского государственного медицинского университета

Автореферат разослан «_____» _____ 2008 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Г.А. Суханова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Эндохирургические методы лечения общепризнанно считаются доступом выбора при многих гинекологических заболеваниях [Кулаков В.И. с соавт., 2000; Eltabbakh G.H. et al., 2000 и др.]. Большинство исследователей считают, что необходимыми условиями их успешного выполнения являются: общая анестезия, достаточная мышечная релаксация, напряженный карбоперитонеум и положение Тренделенбурга [Кулаков В.И. с соавт., 2000; Arellano R.J. et al., 2000]. Вместе с тем, напряженный карбоперитонеум и вынужденное положение больного во время операции вызывают серьезные нарушения гемодинамики, газового состава крови и гемокоагуляции [Давыдов А.А. с соавт., 2000]. При этом, характер и длительность их патофизиологических последствий определяют функциональные возможности сердечно-сосудистой системы [Азбаров А.А. с соавт., 2000; Chui A.K. et al., 2000 и др], для оценки которой в клинической практике наибольшее признание получила клиноортостатическая проба (КОП) [Белоконь Н.А. с соавт., 1987; Вейн А.М. с соавт., 1991]. Индивидуальная стабильность КОП позволяет использовать ее для оценки характера вегетативного обеспечения функциональных возможностей сердечно - сосудистой системы организма [Вейн А.М. с соавт., 1991].

Наряду с общепризнанностью нарушений гемокоагуляции при лапароскопических вмешательствах - существуют противоречия во взглядах исследователей на характер изменений составляющих звеньев системы регуляции агрегатного состояния крови (РАСК) в интра- и постоперационном периодах [Горин В.С. с соавт., 2002; Кондранина Т.Г. с соавт., 2002; Broome J.D. et al., 2000]. Отсутствие в этих исследованиях информации о состоянии компенсаторных механизмов системы РАСК, - позволяющих в течение определенного времени нивелировать расстройства ее составляющих [Кузник Б.И. с соавт., 1991; Задикян А.М. с соавт., 1997; Баркаган З.С. с соавт., 2005; Воробьева Н.А. с соавт., 2007] в условиях хирургического стресса, - является одной из главных причин существующих разногласий авторов. В силу этих обстоятельств, назначаемая профилактическая антикоагулянтная терапия в интра- и после операционном периодах основана, в большинстве случаев, на личном опыте врача и носит эмпирический характер [Кадырджы-оглы Ф. с соавт., 1996; Горин В.С. с соавт., 2002; Lindberg F. et al., 1997; Marshall N.J. et al., 2000; Заболотских И.Б. с соавт., 2007 и др.].

Таким образом, существующие подходы к диагностике, лечению и профилактике ТЭО не обеспечивают надежной защиты пациентов от возникновения тромботических и тромбоэмболических осложнений при эндоскопических операциях на органах малого таза, что диктует необходимость использования иных гемостазиологических критериев, дающих представление о механизмах функционального взаимодействия свертывающей и противосвертывающей систем крови, определяющих ее гемостатический потенциал.

Альтернативой существующей методологии коагулогических исследований по данным однократных проб венозной крови является функциональный системный подход к оценке гемокоагуляционного статуса больных с помощью нагрузочных проб. Разработанная В.В. Удутым и соавт. (1984) функциональная проба с двукратной локальной гипоксией верхней конечности, позволяет оценить компенсаторные возможности системы свертывания крови и фибринолиза [Удут В.В. с соавт., 1984]. Моделируемое тест-раздражителем кратковременное состояние предтромбоза, обусловленное стазом крови, изменением ее рН и повреждением сосудистого эндотелия,

формируют Вирховскую триаду внутрисосудистого тромбинообразования [Балуда В.П. с соавт., 1980; Баркаган З.С. с соавт., 2002]. В ответ на появление в системном кровотоке тромбина активируется противосвертывающая система крови и простагландингенерирующая активность сосудистого эндотелия, препятствующие тромбообразовательному процессу, что дает представление об уровне активности составляющих звеньев системы РАСК и характере их взаимодействия в обеспечении адекватного гемостатического потенциала крови. Изучение резервных возможностей коагуляционного звена системы гемостаза и суммарной литической активности крови во взаимосвязи с функциональными возможностями сердечно-сосудистой системы больного позволит расширить современные представления о механизмах тромбоопасности малоинвазивных технологий и определить новые подходы к профилактике и прогнозу тромбогеморрагических осложнений при любых видеохирургических вмешательствах [Удут В.В. с соавт., 1984].

Цель исследования – изучить механизмы нарушения функционального взаимодействия свертывающей и суммарной литической активности крови, свидетельствующие о состоянии тромбоопасности при лапароскопических вмешательствах на органах малого таза у больных трубно - перитонеальным бесплодием.

Для реализации поставленной цели определены следующие **задачи** исследования:

1. В предоперационном периоде с помощью клиноортостатической пробы оценить тип вегетативного обеспечения функций у больных трубно - перитонеальным бесплодием.

2. В условиях функциональной пробы - двукратной локальной гипоксии верхней конечности изучить резервные возможности свертывающей и суммарной литической активности крови больных трубно - перитонеальным бесплодием.

3. Исследовать влияние напряженного карбоксиперитонеума на резервные возможности свертывающей и суммарной литической активности крови больных трубно-перитонеальным бесплодием с различным типом вегетативного обеспечения функций.

4. Изучить влияние позиции Тренделенбурга на резервные возможности свертывающей и суммарной литической активности крови больных трубно - перитонеальным бесплодием с различным типом вегетативного обеспечения функций.

5. Оценить длительность рассогласования взаимодействия свертывающей и суммарной литической активности крови в ближайшем послеоперационном периоде у больных с различным типом вегетативного обеспечения функций.

Научная новизна. Впервые получена информация о характере нарушений в свертывающей и суммарной литической активности крови больных трубно - перитонеальным бесплодием с различным типом вегетативного обеспечения функций, свидетельствующих о состоянии тромбоопасности в условиях напряженного карбоксиперитонеума и позиции Тренделенбурга. Установлено, что одним из механизмов тромбоопасности эндохирургического вмешательства на органах малого таза является, инициируемое повышенным внутриабдоминальным давлением, рассогласование взаимодействия составляющих звеньев системы РАСК, которое проявляется в «истощении» антикоагулянтной активности крови у 33,3% больных с избыточным и 10,1% недостаточным вегетативным обеспечением функций. Выявленное в условиях напряженного карбоксиперитонеума рассогласование взаимодействия свертывающей и суммарной литической активности крови, усугубляется при переводе в позицию

Тренделенбурга, о чем наглядно свидетельствует недостаточность механизмов антикоагулянтной активности крови, регистрируемая у 3,4% больных с достаточным, у 40% женщин с избыточным и 20% пациенток с недостаточным вегетативным обеспечением функций.

Практическая значимость работы. В практику здравоохранения внедрен новый методологический подход к оценке влияния напряженного карбоксиперитонеума и операционной позиции Тренделенбурга на систему гемостаза при лапароскопических вмешательствах на органах малого таза, основанный на динамической оценке резервных возможностей свертывающей и суммарной литической активности крови, выявляемых с помощью функциональной пробы, в интра- и послеоперационном периодах у гинекологических больных с различным вегетативным обеспечением функций.

Результаты выполненного исследования внедрены в практику работы гинекологических отделений МЛПУ «Роддом № 1» (г. Томск) и НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии ТНЦ СО РАМН (г. Томск).

Положения, выносимые на защиту:

1. Особенности вегетативного обеспечения функций, оцениваемые по данным клиноортостатической пробы, определяют характер и длительность расстройств составляющих звеньев системы РАСК при эндоскопических вмешательствах на органах малого таза.

2. Напряженный карбоксиперитонеум инициирует, а операционная позиция Тренделенбурга усиливает нарушения взаимодействия свертывающей и суммарной литической активности крови при эндоскопических вмешательствах на органах малого таза, выраженность и длительность которых зависят от типа вегетативного обеспечения функций.

Апробация работы. Основные положения работы докладывались и обсуждались на заседаниях Томского областного научно-практического общества врачей - физиологов (2002 г.); на заседаниях Томского областного научно-практического общества врачей акушеров-гинекологов (2002 г.); совместных заседаниях научно - практических обществ врачей - физиологов и врачей хирургов (2002 г.); на VIII Всероссийском съезде анестезиологов - реаниматологов (г. Омск, 2002 г.); на Всероссийской научно-практической конференции (г. Ленинск-Кузнецкий, 2002 г.); на межрегиональной научно-практической конференции «Неотложные состояния в акушерстве и гинекологии» (г. Томск, 2003 г.); на Российской научно-практической конференции «Здоровье девочки, девушки, женщины» (г. Томск, 2006 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них, 3 – в рецензируемых ВАК журналах.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 163 листах машинописного текста и состоит из: списка условных сокращений, введения, обзора литературы, описания объекта и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 27 таблицами. Список литературы включает 236 источников, из них 93 отечественных публикаций и 143 работы зарубежных авторов.

Объект и методы исследования

Клиническая характеристика обследованных больных

Исследования проведены у 123 больных первичным (57%) и вторичным (43%)

трубно-перитонеальным бесплодием в возрасте 18-34 лет, находившихся в гинекологическом отделении МЛПУ «Роддом № 1» в периоды с 1999 по 2005 годы, которым при поступлении в стационар проводилось общеклиническое обследование, гинекологический осмотр, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза и оценка функционального состояния системы гемостаза.

Оценка функционального состояния системы гемостаза при поступлении больных проводилась по времени рекальцификации цитратной крови, толерантности плазмы к гепарину, протромбиновому индексу, протромбиновому и тромбиновому времени, по уровню фибриногена, суммирующему индексу агрегации тромбоцитов (СИАТ), аутокоагуляционному тесту (АКТ), методу тромбоэластографии (ТЭГ) цитратной крови, а также по количественному определению растворимых фибрин - мономерных комплексов (РКМФ) [Балуда В.П. с соавт., 1980; Баркаган З.С. с соавт., 2005].

Кроме того, для определения типа вегетативного обеспечения деятельности (функций) проводилась активная клиноортостатическая проба (КОП) в контрольной и основной группах, с помощью которой из 123 больных трубно - перитонеальным бесплодием за 1 час до предстоящего хирургического вмешательства выделено 30 пациентов с достаточным вегетативным обеспечением, 30 больных с избыточным вегетативным обеспечением и 30 женщин с недостаточным вегетативным обеспечением функций. Всем больным под эндотрахеальным наркозом (ЭТН) с использованием эндоскопического оборудования фирмы «Storz» выполнены лапароскопические хирургические вмешательства на органах малого таза в объеме: сальпингоовариолизис, двусторонняя сальпингонеостомия, фимбриолизис, резекция яичников, вылуцивание кист яичников, удаление и коагуляция эндометриоидных гетеротопий. Средняя продолжительность операций в группах составила $40,6 \pm 7,4$ минуты. В качестве контроля использовали показатели КОП, функционального состояния системы гемостаза, полученные у 30 здоровых, сопоставимых по возрасту, женщин без экстрагенитальной и соматической патологии, верифицированной клиническими, инструментальными и лабораторными данными.

Методы исследования артериального давления, насыщения крови кислородом и частоты сердечных сокращений

При выполнении клиноортостатической пробы с помощью многофункционального монитора “Vitalmax - 4000” фирмы “Labsystem” (США) в режиме мониторинга.

В основной и контрольной группах регистрировали и оценивали: неинвазивное систолическое артериальное давление ($АД_{сис}$); диастолическое артериальное давление ($АД_{диас}$); частоту сердечных сокращений (ЧСС); насыщение крови кислородом (SpO_2). Наложение датчиков и электродов для регистрации вышеуказанных параметров гемодинамики проводили согласно инструкции к прибору.

Метод определения типа вегетативного обеспечения функций

Под вегетативным обеспечением функций понимают способность поддерживать оптимальный уровень функционирования органов и систем организма адекватно форме, интенсивности и длительности деятельности. Клинико - динамическое исследование вегетативного обеспечения деятельности дает представление о механизмах обеспечения адаптивных реакций организма при воздействии различных факторов внутренней и внешней среды [Белоконь Н.А. с соавт., 1987; Вейн А.М. с соавт., 1991;

Шехтман М.М. с соавт., 1996; Шмидт Р., Тевс Г., 1996]. Традиционным является изучение вегетативного обеспечения физической и психической деятельности. В клинической практике эти исследования проводят с помощью экспериментального моделирования деятельности: физическая деятельность – дозированная ходьба, велоэргометрия, двухступенчатая проба Мастера, динамометрия и т.д.; эмоциональная деятельность – моделирование отрицательных (угроза воздействия током, болезненной инъекции и т.д.) и положительных эмоций различными способами [Вейн А.М. с соавт., 1991; Шехтман М.М. с соавт., 1996; Шмидт Р., Тевс Г., 1996]. Для оценки вегетативного обеспечения функций мы использовали активную клиноортостатическую пробу (КОП), которую проводили всем обследованным больным трубно-перитонеальным бесплодием за 1 час до предстоящего лапароскопического вмешательства и женщинам контрольной группы.

Методика проведения клиноортостатической пробы. После 10-15 минут спокойного пребывания женщины в горизонтальной позиции трехкратно определяли ЧСС и АД с помощью монитора «Vitalmax-4000» и вычисляли среднее значение этих показателей в клиноположении. Затем обследуемые вставали и стояли в удобном положении, ни на что не опираясь, в течение 10 минут. Сразу после перехода в вертикальное положение и каждую минуту в ортоположении в автоматическом режиме измеряли АД и ЧСС [Белоконь Н.А. с соавт., 1987; Шехтман М.М. с соавт., 1996]. Для нормального (достаточного) вегетативного обеспечения функций было характерно кратковременное повышение АД_{сис} на 20 мм рт. ст, преходящее увеличение ЧСС на 30 ударов в минуту и отсутствие жалоб, что свидетельствует о достаточных резервных возможностях сердечно-сосудистой системы. Избыточный тип вегетативного обеспечения характеризовался подъемом АД_{сис} более 20 мм рт. ст, повышением АД_{диас}, увеличением ЧСС более 30 ударов в 1 минуту и ощущением прилива к голове, что отражает чрезмерную активацию симпато-адреналовой реакции во время ортоположения. Недостаточному типу вегетативного обеспечения были присущи падение АД_{сис} более чем на 10-15 мм рт. ст. и появление жалоб на покачивание и слабость во время вставания, что демонстрирует “истощение” резервных возможностей симпатических механизмов, возникновение вагальной реакции с увеличением депонирования крови в нижней половине тела, приводящее к снижению сердечного выброса [Вейн А.М. с соавт., 1991; Шехтман М.М. с соавт., 1996; Шмидт Р., Тевс Г., 1996].

Методика динамической флеботонометрии

У всех больных трубно-перитонеальным бесплодием в ходе выполнения КОП определяли венозное давление (ВД), которое измеряли с помощью тонометра низких давлений ТН-01 фирмы “Тритон-ЭлектроникС” (г. Екатеринбург) в правой кубитальной вене после ее катетеризации одноразовым катетером в асептических условиях по общепринятой методике [Плесков А.П. с соавт., 1998; Зислин Б.Д. с соавт., 2000]. В последующем катетеризированная вена использовалась в интраоперационном периоде для выполнения обезболивания и реализации интраоперационной инфузионной терапии.

Методы исследования системы гемостаза

Наибольшее признание в современной клинической гемостазиологии получили методы исследования, в которых стандартизирована контактная и фосфолипидная активация начальных фаз свертывания крови [Баркаган З.С. с соавт., 2005]. Основу стандартизации, унификации и повышения точности наиболее важных, с практиче-

ской точки зрения, методик составляют коагуляционные тесты без использования нестандартных биологических реактивов, а получаемые результаты характеризуются безотносительно к показателям случайных образцов нормальной плазмы [Балуда В.П. с соавт., 1980]. В работе выполнялись общепринятые требования к исследованиям системы гемостаза стандартизации забора крови, ее стабилизации и обработки лабораторной посуды [Балуда В.П. с соавт., 1980; Баркаган З.С. с соавт., 2005]. Для стабилизации исследуемых проб крови применялся 3,8% раствор цитрата натрия с учетом точного соотношения объемов крови и стабилизатора, равного 1: 9 при нормальном гематокритном числе. При отклонениях показателя гематокрита от общепризнанных границ референтных величин необходимую дозу цитрата натрия (P_x) определяли по формуле [Балуда В.П. с соавт., 1980]:

$$P \cdot (100 - Ht) : 395 - Ht,$$

где: P - количество взятой крови; Ht - гематокритное число обследуемого в процентах; 395 - поправочный коэффициент.

Забор крови осуществляли в силиконированную градуированную коническую центрифужную пробирку из локтевой вены, короткой силиконированной иглой, свободным током, с исключением первых 5-6 капель крови [Балуда В.П. с соавт., 1980]. Обработка силиконом фирмы «Serga» всей используемой лабораторной посуды, инструментария и кювет обеспечивала снижение контактной фазы активации свертывания крови. Необходимо подчеркнуть, что анализ функционального состояния системы гемостаза 30 больных трубно - перитонеальным бесплодием по результатам оценки одноступенчатых методов исследования коагуляционного звена системы гемостаза, проведенный при поступлении женщин в стационар, показал, что различия в показателях толерантности плазмы к гепарину, протромбинового индекса и протромбинового времени, тромбинового времени и фибриногена не позволяют провести однозначную трактовку полученных результатов. В этой связи, из общепринятых методов и тестов, отражающих функциональное состояние системы гемостаза, в настоящей работе мы использовали: суммирующий индекс агрегации тромбоцитов (СИАТ), аутокоагуляционный тест (АКТ) и тромбоэластографию (ТЭГ) цитратной крови, вошедших в классическое руководство по лабораторным методам исследования системы гемостаза [Балуда В.П. с соавт., 1980; Баркаган З.С. с соавт., 2005]. В качестве маркера внутрисосудистого свертывания крови в работе использован флаконный вариант количественного определения растворимых фибрин - мономерных комплексов (РФМК), которые выявляли с помощью набора ООО «Технология-Стандарт» (Россия), по инструкции фирмы-производителя [Баркаган З.С. с соавт., 2005].

Методы исследования

тромбоцитарно - сосудистого звена системы гемостаза

Количество тромбоцитов в периферической крови определяли по G. Vrecher и соавт. (1953) с помощью фазовоконтрастной микроскопии в камере Горяева, с применением в качестве разводящей гемолизирующей жидкости 1% раствор оксалата аммония [Балуда В.П. с соавт., 1980]. Получение плазмы, богатой тромбоцитами, осуществлялось центрифугированием стабилизированного образца крови при 1500 оборотах в минуту (300 g) при температуре 22°C в течение 7 минут, а для получения плазмы бедной тромбоцитами образцы центрифугировали при 4500 оборотов в минуту (14500 g) при температуре 22° С в течение 20 минут [Балуда В.П. с соавт., 1980]. Исследование агрегационной функции тромбоцитов с вычислением суммиру-

ющего индекса агрегации проводили по М. Howard с соавт. (1973), в модификации В. Г. Лычева (1975) [Балуда В.П. с соавт., 1980]. Ход исследования. 1,0 мл плазмы богатой тромбоцитами помещали в кювету с рабочей гранью 10 мм ФЭК КФМ-2 и в нее добавляли аденозиндифосфат (АДФ) фирмы «Reanal» (Венгрия) в конечной концентрации 0,01 мг/мл и включали мешалку. После 10 минут инкубации плазмы с агрегирующим агентом, кювету помещали в правое плечо ФЭК и колориметрировали при зеленом светофильтре против той же богатой тромбоцитами плазмы, без АДФ и определяли разницу оптической плотности в единицах экстинции. Затем таким же образом определяли разницу оптической плотности богатой и бедной тромбоцитами плазмы того же обследуемого. Рассчитывали и анализировали суммирующий индекс агрегации тромбоцитов (СИАТ) по формуле [Балуда В.П. с соавт., 1980]:

$$\text{СИАТ (\%)} = [(\text{ОП}_{\text{пбт}} - \text{ОП}_{\text{ппа}}) : (\text{ОП}_{\text{пбт}} - \text{ОП}_{\text{пбет}})] \cdot 100$$

где: СИАТ – суммирующий индекс агрегации тромбоцитов; ОП_{пбт} - оптическая плотность плазмы богатой тромбоцитами; ОП_{ппа} - оптическая плотность плазмы после агрегации; ОП_{пбет} - оптическая плотность плазмы, бедной тромбоцитами.

Полученный результат выражали в процентах.

Методы исследование коагуляционного звена системы гемостаза

Из общих коагуляционных тестов и методов, характеризующих образование протромбиназы и тромбина, в работе использовали аутокоагуляционный тест (АКТ) по В. Bergarda с соавт. (1965), в модификации З.С. Баркагана [Балуда В.П. с соавт., 1980; Баркаган З.С. с соавт., 2002]. Выполнение теста в этой модификации позволяет оценить инактивацию тромбиновой активности исследуемого образца крови, что косвенно характеризует суммарную литическую активность и накопление в крови продуктов деградации фибрина и фибриногена, обладающих антитромбиновой активностью. Стандартизация фосфолипидной и контактной активации начальной фазы свертывания крови достигается использованием гемолизата эритроцитов обследуемого [Баркаган З.С. с соавт., 2002].

Метод определения. Исследуемую кровь в соотношении 9:1 немедленно стабилизировали 3,8% цитратом натрия. Для приготовления гемолизат-кальциевой смеси (ГКС) 0,3-0,5 мл крови отливали в отдельную пробирку, а остальную кровь центрифугировали при 1500 об/мин (300 g) в течение 10 минут для получения плазмы. Плазму разливали по 0,2 мл в 10 пробирок и помещали в водяную баню с температурой 37°C. В отдельную пробирку набирали 2,0 мл 0,222 % раствора хлорида кальция. Затем в нее добавляли 0,1 мл крови, оставленной для приготовления ГКС и немедленно включали секундомер. Содержимое пробирки перемешивали и помещали в водяную баню с температурой 37°C.

В каждую пробирку с плазмой добавляли по 0,2 мл ГКС через 2, 4, 6, 8, 10, 20, 30, 40, 50 и 60 минут от момента ее приготовления. В каждой пробирке с помощью второго секундомера определяли время свертывания - появление первых видимых нитей фибрина. Результаты (в секундах) переводили в проценты свертывающей активности по таблице [Балуда В.П. с соавт., 1980]. Анализировали следующие показатели АКТ: А₂ (%) - свертывающая активность тромбина на 2-й минуте инкубации гемолизат-кальциевой смеси; МА (%) - максимальная свертывающая активность тромбина; Т₁ (мин) - время достижения 1/2 МА; Т₂ (мин) - время достижения МА;

ИИТ- индекс инактивации тромбина определяли по формуле [Баркаган З.С. с соавт., 2002]:

ИИТ = МА : свертывающая активность на 60-й минуте

По-
ный результат выражали в относительных единицах (отн.ед).

лучен-

Интегральная оценка свертывающей и суммарной литической активности крови

Несмотря на то, что диагностическая ценность тромбоэластографического (ТЭГ) метода исследования системы гемостаза оценивается неоднозначно, мы выбрали его в качестве базового метода для интегральной оценки всех фаз свертывания крови и суммарной литической активности крови, характеризующей спонтанный лизис сгустка за 1 час, по следующим причинам: возможность комплексной оценки процесса гемокоагуляции в динамике с анализом фибрин - тромбоцитарной структуры сгустка; техническая простота исполнения, возможность стандартизации исследования и высокая оперативность в получении результатов экспресс-оценки состояния коагуляционного гемостаза [Балуда В.П. с соавт., 1980; Тютрин И.И. с соавт., 1984]. Регистрация ТЭГ цитратной рекальцифицированной крови проводилась на четырехканальном гемокоагулографе «Тромб – 2» при скорости движения ленты самописца 1 мм / мин. С целью создания условий, моделирующих свертывание крови в просвете сосуда, запись тромбоэластограммы проводили в силиконированных кюветах при постоянной температуре 37°C и изоляции пробы от влияния атмосферного воздуха, что достигалось нанесением на поверхность крови тонкого слоя индифферентного масла после погружения регистрирующего цилиндра [Балуда В.П. с соавт., 1980]. Ход исследования. Автоматическим дозатором фирмы «Finnpipret» в кюветы тромбоэластографа добавляли: при работе на I и III каналах - 0,5 мкл, а при регистрации ТЭГ на II и IV каналах - 2 мкл 1,29 % раствора хлористого кальция и прогревали в аппарате в течение 15 минут. Кровь, с учетом гематокрита [Баркаган З.С. с соавт., 2005] больного, забирали из периферической вены, в пробирку с 3,8 % цитрата натрия. В прогретые кюветы тромбоэластографа с 1,29% CaCl₂ автоматическим дозатором фирмы «Finnpipret» вносили: в I и III каналы регистрации 0,35 мл крови, а в кюветы II и IV каналов - 0,09 мл цитратной крови. Рассчитывали и анализировали следующие показатели ТЭГ [Тютрин И.И. с соавт., 1984]: **r** - время реакции (мин), характеризующее I и II фазы свертывания крови; **k** - время образования сгустка (мин), отражающее II и III фазы свертывания крови; **t** - время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка (мин); **МА** - максимальная амплитуда ТЭГ (мм), характеризующее плотность сгустка, которая в свою очередь зависит от ретрактивных свойств тромбоцитов и количества фибриногена; **СЛА** - суммарная литическая активность крови (%), характеризующая спонтанный лизис сгустка за 1 час; **ИТП** - индекс тромбодинамического потенциала (отн.ед.), отражающий динамическую эволюцию сгустка [Балуда В.П. с соавт., 1980; Тютрин И.И. с соавт., 1984].

Исследование тромбоцитарно-сосудистого, коагуляционного звеньев системы гемостаза, суммарной литической активности крови и определение уровня маркера ДВС крови проводилось дважды: до и после функциональной пробы с двукратной локальной гипоксии верхней конечности [Удут В.В. с соавт., 1984] на следующих этапах операции: I этап – при поступлении в операционную; II – после выполнения анестезии и перевода на ИВЛ; III этап – через 5 минут после наложения карбоксице-

ритонеума 8 мм рт. ст.; IV этап - через 5 минут после перевода в положение Тренденбурга 15°; V этап – после десуффляции; VI этап – после перевода в горизонтальное положение; VII этап – через 1 час после операции. Для исключения влияния инфузионной программы на показатели гемостаза в интраоперационном периоде, внутривенную гидратацию во время операции осуществляли всем пациенткам однотипно - 0,9% раствором хлористого натрия из расчета 0,9 мл/кг массы тела [Мизиков В.М. с соавт., 1995].

Методика проведения функциональной пробы

Исследование функционального состояния системы тромбоцитарно - сосудистого, коагуляционного звеньев системы гемостаза и суммарной литической активности крови больных на этапах эндоскопического вмешательства и добровольцев контрольной группы проводили в режиме функциональной пробы, в основу которой положен принцип компенсации свертывающего потенциала крови, индуцированного тест-раздражителем - двукратной локальной гипоксией верхней конечности, разработанной В.В. Удут с соавторами (1984) [Удут В.В. с соавт., 1984]. Локальная гипоксия, как один из стрессорных раздражителей, моделирует кратковременное состояние предтромбоза на ограниченном участке сосудистого русла и вызывает усиление свертывающего потенциала крови [Тютрин И.И. с соавт., 1984; Удут В.В. с соавт., 1984]. Ответной реакцией на появление в кровотоке тромбина является усиление фибринолиза и физиологической антикоагулянтной активности крови, что позволяет оценить резервные возможности простаглицлиногенерирующей активности сосудистого эндотелия и суммарной литической активности крови, реакция которой направлена на предупреждение тромбообразовательного процесса [Тютрин И.И. с соавт., 1984]. Метод проведения пробы. Локальная гипоксия верхней конечности выполнялась двукратно (по 5 минут с 5 минутным интервалом) и достигалась наложением на плечо обследуемого манжетки сфигмоманометра с последующим повышением давления на 15-20 мм рт. ст., превышающее систолическое давление обследуемого. Забор крови производили, не снижая давления в манжетке, в конце второй пятиминутной гипоксии [Тютрин И.И. с соавт., 1984; Удут В.В. с соавт., 1984]. Количественная оценка степени гипоксии проводилась по данным мониторингового контроля SpO₂ с помощью монитора “Vitalmax - 4000” фирмы “Labsystem” (США). Интерпретация пробы. В ответ на пробу возможно выделение одного из трех типов реакции системы гемостаза обследуемого: компенсированный, субкомпенсированный и декомпенсированный. Компенсированный тип реакции исследуемой системы характеризуется гипокоагуляцией и усилением суммарной литической активности крови на 25% и более от значений до пробы. При субкомпенсированном типе реакции системы гемостаза в условиях пробы регистрируется гиперкоагуляция на фоне усиления суммарной литической активности крови. Для декомпенсированного (тромбоопасного) типа реакции характерна гиперкоагуляция и угнетение суммарной литической активности крови [Тютрин И.И. с соавт., 1984; Удут В.В. с соавт., 1984].

Метод определения кортизола в сыворотке крови

Объектом исследования служила периферическая кровь женщин, взятая из локтевой вены в количестве 10 мл в конусную пробирку, в которую предварительно добавляли 50 мкл гордокса и 30 мкг этилендиаминтетрауксусной кислоты. Образовавшийся сгусток через 10-11 минут отделяли от стенок пробирки с помощью спицы,

затем центрифугировали в течение 10 минут при 200g. Полученную сыворотку отсасывали полуавтоматической пипеткой в специальные пластиковые пробирки с крышкой и хранили в холодильнике не более 5 недель. Уровень кортизола исследовали с помощью наборов «Билорис» (Республика Беларусь) по прилагаемым к ним инструкциям. Все определяемые пробы, включая калибровку, дублировались и если погрешность полученных результатов между дублями превышала 20%, - то результат анализа не учитывался. Радиометрию проб проводили на автоматических гамма счетчиках NZ 322 (Венгрия) и CLINI GAMMA 1271 SINGL, LKB (Швеция). Контроль качества методики и расчет концентраций исследуемого гормона производился с использованием внутрилабораторных контрольных сывороток. Перевод значений радиоактивности каждой пробы в единицы концентрации производили с помощью специальной программы QUALITY CONTROL. Концентрацию кортизола выражали в нмоль/л.

Метод выполненного анестезиологического пособия

Всем больным проводили стандартную премедикацию: внутримышечно за 30 минут до вводного наркоза вводили: реланиум в дозе $0,15 \pm 0,01$ мг/кг массы тела. Атропин в дозе 0,5 мг вводили внутривенно непосредственно перед вводным наркозом [Мизиков В.М. с соавт., 1995]. Для вводного наркоза использовали диприван (рекофол) в дозе $1,93 \pm 0,02$ мг/кг массы тела и фентанил в дозе $4,35 \pm 0,26$ мг/кг массы тела. После введения 2 мг ардуана и 100 мг дитилина проводили интубацию трахеи и ИВЛ в режиме умеренной гипервентиляции. После интубации повторно вводили 2 мг ардуана. Поддержание анестезии осуществляли диприваном $7,2 \pm 1,2$ мг/кг/час и фентанилом в дозе $6,6 \pm 0,8$ мг/кг/час на фоне ИВЛ кислородом ($FiO_2 = 1,0$). Адекватность обезболивания контролировали общепринятыми клиническими методами [Зильбер А.П., 1984; Мизиков В.М. с соавт., 1995] и выборочным определением уровня кортизола на этапах операции.

Методы математической обработки результатов исследования

Полученные результаты обработаны методом вариационной статистики на персональном компьютере Pentium-166 в среде "Statgraphics". Для каждой выборки вычисляли среднее значение признака X и среднюю ошибку средней величины m . Проверка гипотезы о равенстве средних проводилась с использованием t - критерия Стьюдента. Вычисленная t сравнивалась по таблице критических значений двустороннего t - критерия Стьюдента при заданном уровне значимости 0,05. Гипотеза о равенстве средних отвергалась в случае, если расчетная величина t - критерия превышала значения табличной [Сергиенко В.И. с соавт., 2001].

Результаты исследования и их обсуждение

Оценка характера вегетативного обеспечения функций больных трубно - перитонеальным бесплодием за 1 час до операции показала различия функциональных возможностей сердечно-сосудистой системы у обследованных. В частности, у больных с достаточным вегетативным обеспечением функций динамика венозного давления, АД_{сис} и ЧСС в условиях КОП свидетельствовали о достаточных резервных возможностях сердечно-сосудистой системы [Шехтман М.М. с соавт., 1996; Шмидт Р., Тевс Г., 1996]. Характер реакции гемодинамики в условиях КОП у больных с избыточным вегетативным обеспечением функций отражал чрезмерную активацию симпатно-адреналовой реакции во время ортостаза [Шехтман М.М. с соавт., 1996; Шмидт

Р., Тевс Г., 1996]. У больных с недостаточным вегетативным обеспечением в условиях клиноортостатической пробы показатели АД_{сис}, АД_{диас}, ЧСС и венозного давления (ВД) демонстрировали “истощение” резервных возможностей симпатических механизмов, связанное с возникновением вагальной реакции и снижением сердечного выброса в ортоположении [Шехтман М.М. с соавт., 1996; Шмидт Р., Тевс Г., 1996].

Анализ состояния системы гемостаза при поступлении в операционную (I этап исследования) больных трубно - перитонеальным бесплодием с различным вегетативным обеспечением функций показал отсутствие достоверных различий показателей ТЭГ по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев, что не позволяет сделать вывод о степени адаптации системы гемостаза женщин к предстоящему эндоскопическому вмешательству, так как однократное исследование проб венозной крови не дает информации о степени напряжения компенсаторных возможностей исследуемой системы в поддержании адекватного гемостатического потенциала крови в интраоперационном периоде. Вышеизложенное определило следующий этап исследования – оценку резервных возможностей системы гемостаза и суммарной литической активности крови больных в условиях функциональной пробы, моделирующей экстремальное состояние, каким является хирургическое вмешательство.

В контрольной группе и у больных трубно-перитонеальным бесплодием в при поступлении в операционную (I этап исследования) изменения показателей ТЭГ в условиях пробы выделено два основных типа реакции системы гемостаза, условно обозначенных как компенсированный и субкомпенсированный. Компенсированный тип реакции характеризовался статистически значимым гипокоагуляционным сдвигом гемостатического потенциала и достоверным повышением суммарной литической активности крови (СЛА). У лиц с компенсированным типом реагирования гипокоагуляция - конечный результат взаимодействия всех звеньев системы РАСК в условиях функциональной пробы, достигается выбросом в системный кровоток PGI₂ – мощного вазодилататора из эндотелия и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, а интенсивное поступление в кровоток высоко- и низкомолекулярных активаторов плазминогена, синтезируемых сосудистым эндотелием в ответ на пробу, обеспечивает активацию внешнего механизма фибринолиза [Кузник В.П. с соавт., 1991; Баркаган З.С., 1998; Заболотских И.Б. с соавт., 2007].

Характер реакции составляющих звеньев системы РАСК у женщин с субкомпенсированным типом определяли: достоверный гиперкоагуляционный сдвиг в прокоагулянтном звене системы гемостаза и статистически значимое усиление СЛА. Наряду с этим, активация внешнего механизма фибринолиза у женщин с субкомпенсированным типом реакции, направленная на ограничение нарастающей активности плазменных факторов коагуляции в условиях функциональной пробы, - не обеспечивает гипокоагуляционный сдвиг гемостатического потенциала крови и свидетельствует о том, что компенсаторные противосвертывающие механизмы у этой группы обследованных находятся на пределе своих возможностей [Баркаган З.С., 1998].

Распределение типов реакций в контрольной группе здоровых было следующим: в 70% наблюдений определялся компенсированный тип реакции и в 30% случаев – субкомпенсированный. У больных трубно-перитонеальным бесплодием с достаточным вегетативным обеспечением функций в при поступлении в операционную (I этап исследования) также выявлено два типа реакций составляющих звеньев системы РАСК: компенсированный, субкомпенсированный, регистрируемые в 66,7% и 33,3% случаев, соответственно. У больных с избыточным вегетативным обеспечением

функций в 66,6% наблюдений регистрировали компенсированный тип реакции и в 33,4% случаев – субкомпенсированный. У больных с недостаточным вегетативным обеспечением функций в условиях пробы в 73,3% случаев выявлен компенсированный тип реакции и в 26,7% случаях – субкомпенсированный.

Таким образом, при поступлении в операционную (I этап исследования) у больных трубно - перитонеальным бесплодием с различным вегетативным обеспечением функций и в контрольной группе в условиях функциональной пробы установлено два типа реакции: компенсированный и субкомпенсированный. Сравнительный анализ их распределения показал отсутствие достоверных отличий у здоровых и больных с различным вегетативным обеспечением функций, что обусловлено, вероятно, индивидуальными особенностями организма женщины и не связано с трубно - перитонеальным бесплодием.

Несмотря на отсутствие достоверных различий в распределении типов реакции у лиц контрольной группы и больных с различным вегетативным обеспечением функций, - логично предположить, что эндоскопическое вмешательство с присущими ему патофизиологическими газо - компрессионными и позиционными последствиями [Задикян А.М. с соавт., 1997; Горин В.С. с соавт., 2002], - может и должно оказать влияние на резервные возможности составляющих звеньев системы РАСК.

В условиях комбинированной анестезии пропофолом (II этап исследования) у больных с достаточным вегетативным обеспечением компенсированный тип реакции выявлен у 80% больных и субкомпенсированный – у 20% пациенток. По сравнению с I этапом исследования число больных с компенсированным типом реагирования исследуемой системы увеличилось на 10% за счет снижения количества больных с субкомпенсированным типом реакции. У больных с избыточным вегетативным обеспечением функций на II этапе исследования компенсированный тип реакции установлен в 70% случаях и субкомпенсированный тип реакции системы гемостаза в 30% наблюдений. Следует отметить, что число больных с компенсированным типом реагирования исследуемой системы увеличилось на 3,3% за счет снижения количества больных с субкомпенсированным типом реакции, по сравнению с I этапом исследования. У женщин с недостаточным вегетативным обеспечением функций в условиях комбинированной анестезии пропофолом (II этап исследования) компенсированный тип реакции выявлен у 83,3% больных и субкомпенсированный – у 16,7% обследованных. При этом, по сравнению с I этапом исследования, число больных с компенсированным типом реагирования увеличилось на 10% за счет снижения количества больных с субкомпенсированным типом реакции исследуемой системы.

По нашему мнению, одним из основных механизмов повышения резервных возможностей системы РАСК у больных с достаточным и недостаточным вегетативным обеспечением является симпатолитический эффект комбинированной анестезии пропофолом, приводящий к снижению гидростатического давления в системе верхней полой вены в условиях ИВЛ и экстравазации плазмы [Мамакеев М.М. с соавт., 1999]. Возникающие вслед за этим водосберегающие реакции, в первую очередь гемодилюция, уменьшают гематокрит и вязкость крови [Малышев В.Д., Плесков А.П., 1992]. Наряду с этим, отсутствие достоверных изменений в распределении типов реакций системы гемостаза у больных с избыточным вегетативным обеспечением, вероятно, обусловлено недостаточностью симпатолитического эффекта анестезии в условиях исходно повышенной активности симпатического отдела ВНС.

На III -VII этапах хирургического вмешательства у больных трубно- перитоне-

альным бесплодием выявлено три типа реакции системы гемостаза: компенсированный и субкомпенсированный (описанные ранее) и тромбоопасный - декомпенсированный.

Тромбоопасный – декомпенсированный тип реакции системы гемостаза больных с избыточным ВОФ, выявленный после наложения напряженного карбоксиперитонеума с помощью функциональной пробы, характеризовался достоверным повышением агрегационной функции тромбоцитов, статистически значимым усилением прокоагулянтной и угнетением суммарной литической активности крови. В частности, усиление агрегационной функции тромбоцитов в условиях пробы отражало повышение СИАТ на 44,2% ($p < 0,05$) от фоновых значений. Реакция коагуляционного компонента системы гемостаза по данным АКТ характеризовалась усилением кинетики тромбинообразования, а повышение максимальной свертывающей активности тромбина (МА) демонстрировало усиление тромбиновой активности крови, при снижении общей антитромбиновой активности крови (ИИТ) в условиях пробы. По данным ТЭГ в ответ на пробу время начала реакции (r) сокращалось, время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка (t) укорачивалось, а индекс тромбинамиического потенциала (ИТП) увеличивался. При этом, выявлено повышение уровня РКМФ и снижение суммарной литической активности крови (СЛА) на 46,4% ($p < 0,05$) от значений до пробы.

Рассогласование взаимодействия составляющих звеньев системы РАСК, выявленное в условиях двукратной локальной гипоксии верхней конечности у женщин с декомпенсированным типом реакции, в определенной степени демонстрирует «истощении» резервных возможностей суммарной литической активности крови, которое обусловлено длительным «напряжением» функциональной активности противосвертывающих механизмов [Иванов Е.П., 1991; Баркаган З.С. с соавт., 2005-2007; Заболотских И.Б. с соавт., 2007]. Характер нарушений системы гемостаза и адекватной реакции суммарной литической активности крови в условиях тест-раздражителя демонстрирует недостаточность противосвертывающих механизмов крови и является лабораторным свидетельством состояния тромбоопасности (тромбофилии) у этих пациентов. Не исключено, что повышение уровня растворимых комплексов мономер-фибрина (обладающих антикоагулянтной активностью), выявленное нами у этих пациенток, отражает компенсаторную реакцию исследуемой системы в условиях недостаточности общей антитромбиновой и суммарной литической активности крови [Кузник Б.И., Баркаган З.С., 1991; Баркаган З.С. с соавт., 2005].

После наложения напряженного карбоксиперитонеума (III этап исследования) у больных с достаточным вегетативным обеспечением регистрировали достоверное снижение резервных возможностей исследуемой системы у 23,4% женщин ($p < 0,05$), что наглядно демонстрирует распределение типов реакций системы гемостаза и суммарной литической активности крови. Так, компенсированный тип реакции выявлен у 56,6% женщин этой группы, а субкомпенсированный тип реакции исследуемой системы регистрировали у 43,4% женщин. У больных с избыточным вегетативным обеспечением функций в условиях напряженного карбоксиперитонеума (III этап исследования) регистрировали компенсированный тип реакции у 16,7% женщин и субкомпенсированный тип реагирования системы гемостаза у 50% обследованных этой группы. Вместе с тем, у 33,3% женщин с избыточным вегетативным обеспечением выявлен декомпенсированный тип реакции исследуемой системы. В условиях напряженного карбоксиперитонеума у больных с недостаточным вегетативным обеспечением

нием функций компенсированный тип реакции выявлен у 56,6% женщин, а субкомпенсированный тип реакции исследуемой системы – у 33,3% пациенток. Наряду с этим в 10,1% случаев у больных этой группы регистрировали декомпенсированный тип реакции.

Таким образом, напряженный карбоксиперитонеум инициирует состояние тромбоопасности (тромбофилии) у 33,3% больных с избыточным ВОФ и 10,1% женщин с недостаточным вегетативным обеспечением функций. Следовательно, повышение внутрибрюшного давления индуцирует усиление прокоагулянтной активности крови, что приводит к снижению общей антитромбиновой активности крови и «истощению» механизмов активации антикоагулянтной активности крови, отражающих недостаточность активации механизмов противосвертывающей активности крови на этом этапе операции.

Возможно, что повышение РКМФ в условиях пробы, выявленное у больных с декомпенсированным типом реакции системы гемостаза, является одним из компенсаторных механизмов в ответ на снижение общей антитромбиновой и суммарной литической активности крови.

В проведенных нами исследованиях установлено, что при наложении напряженного карбоксиперитонеума у больных с достаточным вегетативным обеспечением уровень кортизола повышался на 24,1% ($p < 0,05$), у обследованных с избыточным вегетативным обеспечением - на 31,9% ($p < 0,05$) и у пациенток с недостаточным вегетативным обеспечением функций содержание кортизола увеличилось на 16,9% ($p < 0,05$), при сравнении с предоперационными значениями.

Не исключено, что рассогласование взаимодействия свертывающей и противосвертывающей систем крови обусловлено гемодинамической составляющей Вирховской триады внутрисосудистого тромбообразования, поскольку механическое сдавление нижней полой вены и артериальных стволов брюшной полости при наложении напряженного карбоксиперитонеума приводит к нарушению венозного кровотока, редукации кровообращения в органах брюшной полости (в том числе и в почках), выбросу в системный кровоток катехоламинов и активацию системы ренин – ангиотензин [Bradbury A.W. et al., 1997; Азбаров А.А. с соавт., 2000; Broome J.D. et al., 2000; Кулаков В.И. с соавт., 2001; Бутовский С.А., 2003; Баркаган З.С. с соавт., 2005; Крылин В.В., 2007].

На наш взгляд, динамика уровня кортизола в исследуемых группах определяет «вклад» гемодинамической составляющей Вирховской триады в формирование состояния тромбоопасности, поскольку известно, что кортизол повышает чувствительность сосудов к катехоламинам, обуславливая вазоконстрикцию и повышенный выброс в кровоток факторов протромбинового ряда, тромбопластина, ускоряющих начальные фазы свертывания [Кузник Б.И. с соавт., 1991; Алмазов В.А. с соавт., 1999; Долгих В.Т. с соавт., 2001; Баркаган З.С. с соавт., 2005; Крылин В.В., 2007; Заболотских И.Б. с соавт., 2007].

Перевод в позицию Тренделенбурга глубиной 15° (IV этап исследования) больных с достаточным вегетативным обеспечением приводил к дальнейшему рассогласованию взаимодействия системы гемостаза и суммарной литической активности крови у 16,7% больных, что отражала динамика распределения типов реакции исследуемых систем. Так, компенсированный тип выявлен у 40% больных; субкомпенсированный – у 56,6% женщин и тромбоопасный – декомпенсированный тип реагирования установлен у 3,4% обследованных.

Иные позиционные гемостазиологические последствия выявлены у больных с избыточным вегетативным обеспечением функций. В частности, в условиях позицию Тренделенбурга глубиной 15° компенсированный тип реакции регистрировали у 10% больных; субкомпенсированный – 50% женщин и декомпенсированный – 40% пациенток этой группы.

Выявленное в условиях напряженного карбоксиперитонеума рассогласование взаимодействия свертывающей и суммарной литической активности крови у больных с недостаточным вегетативным обеспечением функций, - усугубляется при переводе в позицию Тренделенбурга у 16,7% больных, о чем наглядно свидетельствует динамика распределения реакций исследуемых систем. Так, компенсированный тип реакции установлен у 40% женщин; субкомпенсированный – у 40% и тромбоопасный - декомпенсированный тип реакции системы гемостаза выявлен у 20% пациенток этой группы.

Динамика уровня кортизола при переводе больных в позицию Тренделенбурга была неоднозначной. В сравнении с III этапом исследования (наложение карбоперитонеума) у больных с достаточным и избыточным вегетативным обеспечением выявлено повышение содержания кортизола 23,7% и 68,2%, соответственно ($p < 0,05$), а у больных с недостаточным вегетативным обеспечением, напротив, - снижение уровня кортизола на 18,6% ($p < 0,05$).

Десуффляция (по сравнению с IV этапом исследования) приводила к восстановлению взаимодействия свертывающей и противосвертывающей систем крови у 20% больных с достаточным и избыточным вегетативным обеспечением и 6,7% женщин с недостаточным вегетативным обеспечением функций. Однако у 13,3% больных с избыточным и 6,6% обследованных с недостаточным вегетативным обеспечением функций состояние тромбоопасности сохранялось после снятия напряженного карбоперитонеума.

Наряду с этим, десуффляция приводила к снижению уровня кортизола на 36,3% у больных с достаточным вегетативным обеспечением ($p < 0,05$), у женщин с избыточным вегетативным обеспечением функций - на 22,6% ($p < 0,05$) и у больных с недостаточным вегетативным обеспечением функций уровень кортизола снижался на 15,5% ($p < 0,05$), по сравнению с предшествующим этапом исследования.

После перевода в горизонтальную позицию (VI этап исследования) больных с достаточным вегетативным обеспечением компенсированный тип реакции выявлен у 63,3% женщин, а субкомпенсированный - у 36,7% обследованных. Вместе с тем, у больных с избыточным вегетативным обеспечением компенсированный тип реакции установлен у 30% больных и субкомпенсированный – у 56,6% женщин. У 13,4% обследованных этой группы выявлен тромбоопасный - декомпенсированный тип реакции системы гемостаза.

У женщин с недостаточным вегетативным обеспечением функций компенсированный тип реакции установлен в 46,6% наблюдений, а субкомпенсированный тип реагирования – в 46,6% случаях. Наряду с этим, у 6,8% больных этой группы сохранялось состояние тромбоопасности. Достоверных различий уровня кортизола у женщин с достаточным и недостаточным вегетативным обеспечением после перевода больных в горизонтальную позицию нами не выявлено. Однако у больных с избыточным вегетативным обеспечением функций содержание кортизола в крови превышало значения I этапа исследования на 22,4% ($p < 0,05$).

Через 1 час после операции (VII этап исследования) у больных с достаточным

вегетативным обеспечением функций компенсированный тип реакции выявлен у 66,7% женщин, а субкомпенсированный – у 33,3% обследованных. Отсутствие женщин с декомпенсированным типом реагирования системы гемостаза свидетельствует о восстановлении функционального взаимодействия свертывающей и противосвертывающей систем крови. Достоверных различий уровня кортизола в этой группе обследованных женщин, - при сравнении с I этапом исследования, - нами не выявлено.

Иные гемостазиологические последствия сочетанного влияния на систему гемостаза анестезии, напряженного карбоперитонеума и позиции Тренделенбурга выявлены у больных с избыточным вегетативным обеспечением функций. В частности, через 1 час после операции компенсированный и субкомпенсированный типы реакции регистрировали у 46,7% больных. Вместе с тем, у 6,6% женщин этой группы регистрировали декомпенсированный тип реакции исследуемых систем, что наглядно демонстрирует сохранение состояния тромбоопасности через 1 час после операции. При этом, содержание кортизола в крови превышало значения I этапа исследования на 21,2% ($p > 0,05$).

У больных с недостаточным вегетативным обеспечением через 1 час после эндоскопического вмешательства регистрировали только два типа реакции исследуемых систем крови: у 50% больных установлен компенсированный тип реакции и у 50% женщин - субкомпенсированный тип реагирования. Тромбоопасный – декомпенсированный тип реакции системы гемостаза у больных с недостаточным вегетативным обеспечением функций через 1 час после операции не выявлен. При этом, достоверных различий уровня кортизола, - при сравнении с I этапом исследования, - нами не выявлено.

Резюмируя итоги проведенных нами исследований следует подчеркнуть, что механизмы тромбоопасности (тромбофилии) при эндоскопических вмешательствах на органах малого таза определяют как минимум две составляющих Вирховской триады внутрисосудистого тромбообразования: гемостазиологическая и гемодинамическая. В частности, замедление кровотока в системе верхней и нижней полых вен, изменение газового состава крови и повреждение сосудистой стенки, индуцированные напряженным карбоксиперитонеумом, составляют гемодинамическую составляющую внутрисосудистого тромбообразования, которая дополняется постуральными реакциями гемодинамики в условиях позиции Тренделенбурга с высоким риском реализации клинически значимых тромботических и тромбоэмболических осложнений на этапах эндовидеохирургического вмешательства и в послеоперационном периоде [Broome J.D. et al., 2000; Casati A. et al., 2000; Бутовский С.А., 2003]. Выраженность гемодинамической составляющей триады Вирхова прямо зависят от функционального состояния сердечно-сосудистой системы больного в условиях сниженного венозного возврата [Abrams V.J. et al., 1999; Cheng K.I. et al., 1999; Casati A. et al., 2000].

Различия в механизмах компенсации снижения венозного возврата при повышении внутрибрюшного давления у больных с различным вегетативным обеспечением определяют патофизиологическую сущность гемодинамической составляющей Вирховской триады тромбоопасности (тромбофилии) карбоксиперитонеума. Так, снижение венозного возврата у больных с достаточным и избыточным вегетативным обеспечением функций вызывает активацию симпатического отдела вегетативной нервной системы и рефлекторный ответ барорецепторов каротидно-аортальной зоны [Азбаров А.А. с соавт., 2000]. Для поддержания адекватного минутного объема в условиях сниженного сердечного выброса компенсаторно увеличивается частота сердечных

сокращений [Зильбер А.П., 1984; Азбаров А.А. с соавт., 2000], а повышение гидростатического давления обеспечивают механизмы вазоконстрикции емкостных сосудов [Зильбер А.П., 1984; Broome J.D. et al., 2000]. При этом миорелаксация, необходимая для проведения ИВЛ, выключает механизмы, связанные с активностью скелетных мышц, которые создают дополнительные внешние физические условия для препятствия гидростатического эффекта [Кадырджы - оглы Ф. с соавт., 1996; Бутовский С.А., 2003].

По-видимому, у больных с недостаточным вегетативным обеспечением хронотропная реакция сердца, не обеспечивает адекватную гемодинамику в условиях напряженного карбоксиперитонеума. Кроме того, миорелаксанты выключают активность скелетных мышц, способствующих продвижению крови к сердцу по глубоким (снабженным клапанами) мышечным венам и создающих дополнительные внешние физические условия для препятствия гидростатического эффекта [Бутовский С.А., 2003]. Поэтому преимущественная роль системной реакции при снижении венозного возврата, инициированного напряженным карбоксиперитонеумом, принадлежит централизации кровообращения за счет вазоконстрикции резистивных сосудов, снижающих депонирование крови в сосудах-емкостях [Бутовский С.А., 2003; Заболотских И.Б. с соавт., 2007]. Не исключено, что определенную роль в реализации механизмов вазоконстрикции при повышении внутрибрюшного давления играет снижение почечного кровотока [Мизиков В.М. с соавт., 1995], выброс в системный кровоток катехоламинов и активация системы ренин - ангиотензин [Алмазов В.А. с соавт., 1999; Крылин В.В., 2007].

В свою очередь, вазоконстрикция обуславливает повышенный выброс в кровоток факторов протромбинового ряда, тромбопластина, ускоряющих начальные фазы свертывания [Баркаган З.С. с соавт., 2005]. Одним из возможных механизмов компенсации повышения гемостатического потенциала крови при наложении напряженного карбоксиперитонеума является высвобождение тканевого активатора плазминогена из сосудистого эндотелия при его повреждении, которое снижает риск развития ТГО при эндохирургических вмешательствах [Dexter S.P. et al., 1999; Martinez-Ramos C. et al., 1999; Заболотских И.Б. с соавт., 2007]. Однако активаторы фибринолиза тканевой жидкости, поступающие в кровоток из поврежденных тканей и плазминоген из сосудистого эндотелия быстро теряют свою активность и не могут привести к образованию больших количеств плазмينا, способных инактивировать фибриноген и другие факторы свертывания [Баркаган З.С. с соавт., 2005]. Кроме того, нельзя исключить, что снижение в крови физиологических ингибиторов свертывания крови (АТ-III), выявленное нами у женщин с декомпенсированным типом реакции системы гемостаза, обусловлено, установленной нашими исследованиями, гиперкатехоламинемией [Алмазов В.А. с соавт., 1999; Баркаган З.С. с соавт., 2005; Воробьева Н.А. с соавт., 2007; Крылин В.В., 2007], при наложении карбоксиперитонеума и переводе в позицию Тренделенбурга.

Наряду с этим, несмотря на выявленные нами изменения в свертывающей и суммарной литической активности крови при эндоскопических вмешательствах, - они определяют лишь факторы риска тромбоза, а их клиническая реализация возможна только при изменении характера периферического кровообращения и степени рассогласования составляющих звеньев системы регуляции агрегатного состояния крови, которое определяется резервными возможностями коагуляционного звена системы гемостаза и суммарной литической активности крови.

ВЫВОДЫ

1. В основе механизмов формирования состояния тромбоопасности при эндоскопических вмешательствах на органах малого таза лежат гемостазиологическая и гемодинамическая составляющие Вирховской триады тромбоопасности.

2. Неспецифические расстройства функционального взаимодействия свертывающей и суммарной литической активности крови, инициированные напряженным карбоксиперитонеумом и усиленные позицией Тренделенбурга, определяют гемостазиологическую составляющую Вирховской триады тромбоопасности.

3. В основе гемодинамических механизмов формирования состояния тромбоопасности при эндоскопических вмешательствах на органах малого таза лежит повышение уровня кортизола в условиях напряженного карбоксиперитонеума, приводящее к вазоконстрикции и повышенному выбросу в кровоток факторов протромбинового ряда и тромбопластина, ускоряющих начальные фазы свертывания крови.

4. Длительность неспецифических расстройств функционального взаимодействия свертывающей и суммарной литической активности крови и повышения уровня кортизола, определяющих механизмы состояния тромбоопасности на этапах эндохирургического вмешательства, прямо зависит от состояния вегетативного обеспечения функций больного.

5. При исходной сбалансированности симпато- и парасимпатических регуляторных влияний вегетативной нервной системы, состояние тромбоопасности инициированное внутриабдоминальной компрессией и позицией Тренделенбурга, сохраняется до десуфляции у 3,3% больных.

6. У женщин с исходно повышенной активностью парасимпатического звена вегетативной нервной системы, отражающей недостаточное вегетативное обеспечения функций, состояние тромбоопасности в условиях внутриабдоминальной компрессии и позиции Тренделенбурга сохраняется в 10,1% случаев до перевода больного в горизонтальную позицию.

7. У больных с исходно повышенной активностью симпатического звена вегетативной нервной системы, демонстрирующее избыточность вегетативного обеспечения функций, состояние тромбоопасности инициированные карбоксиперитонеумом и позицией Тренделенбурга, сохраняется в течение одного часа после операции у 6,6% женщин.

8. Предоперационная оценка состояния вегетативного обеспечения функций и типов реакции системы гемостаза позволяет выделять пациенток с высоким риском клинической реализации тромботических осложнений при эндоскопических операциях и определить объем профилактики негативных гемостазиологических, компрессионных и позиционных последствий видеохирургических вмешательств на органах малого таза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. За 1 час до предстоящего эндоскопического вмешательства с помощью активной клиноортостатической пробы определить тип вегетативного обеспечения функций. При этом, у больной возможен один из трех типов вегетативного обеспечения функций: достаточный, избыточный и недостаточный.

Для достаточного вегетативного обеспечения функций характерно кратковременное повышение АД_{сис} на 20 мм рт. ст, проходящее увеличение ЧСС на 30 ударов

в минуту и отсутствие жалоб в положении стоя. Избыточный тип вегетативного обеспечения характеризуется подъемом АД_{сис} более 20 мм рт. ст, повышением АД_{диас}, увеличением ЧСС более 30 ударов в 1 минуту и ощущением прилива к голове во время ортостаза. Недостаточному типу вегетативного обеспечения присущи падение АД_{сис} более чем на 10-15 мм рт. ст. и появление жалоб на покачивание и слабость во время вставания.

2. С помощью пробы с двукратной локальной гипоксии верхней конечности за 1 час до предстоящего эндоскопического вмешательства установить тип реакции системы гемостаза. Возможен один из трех типов реакции системы гемостаза больной в ответ на пробу: компенсированный, субкомпенсированный и декомпенсированный. Компенсированный тип реакции исследуемой системы характеризуется гипокоагуляцией и усилением суммарной литической активности крови на 25% и более от значений до пробы. При субкомпенсированном типе реакции системы гемостаза в условиях пробы регистрируется гиперкоагуляция на фоне усиления суммарной литической активности крови. Для декомпенсированного (тромбоопасный) типа реакции характерна гиперкоагуляция и угнетение суммарной литической активности крови.

3. При выявлении у пациентки избыточного (недостаточного) вегетативного обеспечения функций и субкомпенсированного (декомпенсированного) типа реакции системы гемостаза профилактику интра- и постоперационных тромботических осложнений эндоскопического вмешательства на органах малого таза проводить общепринятыми методами, а хирургическое вмешательство выполнять при минимально возможной величине внутрибрюшного давления и глубине позиции Тренделенбурга.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Тромбоопасность при эндовидеохирургических вмешательствах на органах малого таза / Каиров Г.Т., Чернов Ю.Н., Балановский А.П. и др. // *Мать и дитя в Кузбассе. (Специальный выпуск)- 2001.- № 7 (8).- С.22-23..*

2. Вегетативное обеспечение деятельности как функциональный критерий безопасности напряженного пневмоперитонеума при эндовидеохирургических вмешательствах / Каиров Г.Т., Балановский А.П., Чернов Ю.Н. и др. // *VIII Всероссийский съезд анестезиологов и реаниматологов, 11-15 сентября 2002 года: Тезисы докладов.- Омск, 2002.- С. 26.*

3. Особенности церебральной гемодинамики при эндовидеохирургических вмешательствах на органах малого таза у больных с различным вегетативным обеспечением деятельности / Балановский А.П., Каиров Г.Т., Чернов Ю.Н. и др. // *Всероссийская научно-практическая конференция «Настоящее и будущее технологичной медицины», 3-4 октября 2002 г, г. Ленинск-Кузнецкий: Тезисы докладов. - С 198-199.*

4. Функциональное состояние системы гемостаза на этапах эндоскопического вмешательства на органах малого таза у больных с различным вегетативным обеспечением деятельности / Каиров Г.Т., Чернов Ю.Н., Балановский А.П. и др. // *Всероссийская научно-практическая конференция «Настоящее и будущее технологичной медицины», 3-4 октября 2002 г, г. Ленинск-Кузнецкий: Тезисы докладов.- С.201-202.*

5. Особенности церебральной гемодинамики при эндовидеохирургических вмешательствах на органах малого таза у больных с различными типами вегетативного обеспечения деятельности организма / Балановский А.П., Каиров Г.Т., Чернов Ю.Н. и др. // *Эндоскопическая хирургия.- 2002.- № 6.- С. 27-30.*

6. Влияние позиции Тренделенбурга в условиях напряженного карбоксиперито-

неума на состояние церебральной гемодинамики при эндоскопических вмешательствах у больных трубно-перитонеальным бесплодием / Каиров Г.Т., Агаркова Л.А., Чернов Ю.Н., Гейман А.Г. и др. // Сибирский консилиум. – 2006.- № 6 (53).- С. 123-127.

7. Функциональное состояние системы гемостаза в условиях напряженного карбодioxidперитонеума и десуффляции при эндоскопических вмешательствах у больных трубно-перитонеальным бесплодием / Каиров Г.Т., Чернов Ю.Н., Агаркова Л.А., и др. // Сибирский медицинский журнал.- 2006.- Том 21, № 5.- С.50-53.

8. Влияние напряженного карбодioxidперитонеума на функциональное состояние системы гемостаза больных с трубно-перитонеальным бесплодием / Каиров Г.Т., Гейман А.Г., Чернов Ю.Н. и др. // Проблемы репродукции.- 2007.- № 2.- С.58-61.

Список условных сокращений

- АВТ - антикоагулянт волчаночного типа
- АДФ - аденозиндифосфат
- АКТГ - адренкортикотропный гормон
- АТФ - аденозинтрифосфат
- АФС - антифосфолипидный синдром
- ВНС - вегетативная нервная система
- ИТП – индекс тромбодинамического потенциала
- МЕ - международная единица
- РАСК - регуляция агрегатного состояния крови
- СЛА – суммарная литическая активность крови
- ТЭГ – тромбоэластограмма
- ФА - фибринолитическая активность крови
- ФЭК - фотоэлектроколориметр
- ЧСС - частота сердечных сокращений
- цАМФ - циклический аденозинмонофосфат
- ЦНС - центральная нервная система
- ФА - суммарная литическая активность крови
- ИТР - индекс тромбодинамического потенциала
- к - тромбоэластографическая константа тромбина
- КО - кортизол
- МА - максимальная амплитуда
- РgE₂ - простагландин E₂
- РК - прекалликреин
- г - время реакции

