

Порушення системи гемостазу під час коронарного шунтування на працюючому серці

А. П. Мазур, П. В. Гурін, М. М. Бабіч

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

Disorders of the hemostasis system while doing coronary shunting on a working heart

A. P. Mazur, P. V. Gurin, M. M. Babich

Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, Kyiv

Реферат

Мета. Дослідити зв'язок між застосуванням інфузійних розчинів та параметрами системи гемостазу під час планових операцій коронарного шунтування на працюючому серці.

Матеріали і методи. Проаналізовано результати обстеження та хірургічного лікування 80 пацієнтів, яким було виконано коронарне шунтування (КШ) на працюючому серці. Пацієнтів розподілили на три групи: 1-шу дослідну (1Д) – 20 пацієнтів, яким в інтраопераційному періоді застосовували колоїдний розчин гідроксиетилкрохмалю (ГЕК) 130/0,4, 2-гу дослідну (2Д) – 20 пацієнтів, яким в інтраопераційному періоді застосовували колоїдний 4% розчин желатину, та контрольну – 40 пацієнтів, яким у програму інфузійної терапії були включені лише кристалоїдні розчини. Порівнювали показники коагуляційного гемостазу, об'єм крововтрати, потребу в гемотрансфузії.

Результати. У пацієнтів групи 1Д об'єм періопераційної крововтрати був більшим, ніж у пацієнтів групи 2Д – (615 ± 191) та (438 ± 62) мл відповідно (p=0,0003), а показники коагуляційного гемостазу були достовірно меншими на етапі закінчення операції, через що 3 (15%) пацієнти потребували трансфузії еритроцитарної маси. Пацієнти групи 2Д у порівнянні з пацієнтами контрольної групи мали більший об'єм крововтрати – (560 ± 164) та (438 ± 62) мл відповідно (p=0,02) та зміни у показниках коагулограми, подібні до змін у пацієнтів групи 1Д, у порівнянні з показниками у пацієнтів контрольної групи. Гемотрансфузії в періопераційному періоді не потребував жоден пацієнт групи 2Д.

Висновки. Застосування колоїдних розчинів під час планових операцій КШ на працюючому серці призводить до порушень коагуляційного гемостазу, збільшення об'єму періопераційної крововтрати та потреби в гемотрансфузії.

Ключові слова: коагуляційний гемостаз; колоїдні розчини; крововтрата; гемотрансфузія.

Abstract

Objective. To investigate the connection between application of solutions for infusion and parameters of the hemostasis system while the elective operations performance of coronary shunting on the working heart.

Materials and methods. The results of examination and surgical treatment were analyzed in 80 patients, in whom coronary shunting on the working heart was conducted. The patients were divided into three groups: the Investigation Group I (IG I) – 20 patients, in whom colloidal solution of hydroxyethyl starch (HES) 130/0.4 was applied intraoperatively, the Investigation Group II (IG II) – 20 patients, in whom colloidal 4% solution of gelatin was used intraoperatively, and a Control Group, consisted of 40 patients, in whom only crystalloidal solutions were included in the infusion therapy program. The coagulation hemostasis indices, the blood loss volume and the need for hemotransfusion were compared.

Results. In the IG I patients the volume of perioperative blood loss was more than in the IG II patients – (615 ± 191) and (438 ± 62) ml, accordingly (p=0.0003), and the coagulation hemostasis indices were trustworthily lower at the operation ending, demanding the erythrocytic mass transfusion doing in 3 (15%) patients. The IG II patients, comparing with the Control Group, suffered more volume of the blood loss – (560 ± 164) and (438 ± 62) ml, accordingly (p=0,02), and the changes in the coagulation indices, similar to changes in patients of the IG I, comparing with the Control Group patients. Any patient from the IG II needed hemotransfusion perioperatively.

Conclusion. Application of colloidal solutions while doing elective operations of CSH on the working heart leads to disorder of coagulation hemostasis, the intraoperative blood loss and the need for hemotransfusion enhancement.

Keywords: coagulation hemostasis; colloidal solutions; blood loss; hemotransfusion.

Внутрішньовенну інфузійну терапію кристалоїдними чи колоїдними розчинами під час оперативного втручання застосовують в основному тоді, коли є стійка крововтрата, з метою відновлення гемодинамічної стабільності та адекватного внутрішньосудинного об'єму для підвищення доставки кисню до тканин [1]. Введення інфузійних розчинів у великих об'ємах ініціює розведення факторів згортання, що призводить до порушення коагуляції та коагу-

лопатії [2, 3]. Крім того, швидке споживання фібриногену, факторів згортання крові і тромбоцитів внаслідок стійкої крововтрати посилює коагулопатію [4]. Використання колоїдних розчинів негативно впливало на коагуляційну здатність і функцію ендотелію [5, 6]. Тому їх застосування обмежене у пацієнтів з політравмою та геморагічним шоком [7]. Проте доцільність застосування колоїдних розчинів під час планових оперативних втручань досі дискутується.

Коронарне шунтування (КШ) на працюючому серці як метод хірургічного лікування ішемічної хвороби серця застосовують дедалі ширше. Особливість анестезіологічного забезпечення даних втручань полягає в забезпеченні стабільної гемодинаміки під час операції на фоні порушеного процесу наповнення лівого шлуночка і короткочасного періоду ішемії міокарда в результаті хірургічних маніпуляцій [8]. Критерії вибору тактики інфузійної терапії досі невизначені [9].

У періопераційному періоді колоїдні та кристалоїдні розчини використовують для підтримки тканинної перфузії. Застосування колоїдних розчинів під час великих оперативних втручань є суперечливим: ні безпечність, ні ефективність гідроксиетилкрохмалю (ГЕК) 130/0,4 не продемонстровані в системних мета-аналізах [10, 11]. У порівнянні з кристалоїдними розчинами колоїдні є більш ефективними в підтриманні внутрішньосудинного об'єму у зв'язку з меншим об'ємом розподілення, а також збільшенні серцевого викиду і, як наслідок, доставки кисню органам і тканинам [12]. Однак розчини ГЕК мають і ряд недоліків, які обмежують їх широке застосування, зокрема вплив на систему гемостазу (дилоційна коагулопатія, зниження концентрації фактора Віллебранда і фактора згортання VIII, а також пригнічення функції тромбоцитів), ниркову функцію (збільшення ризику гострого пошкодження нирок) [13].

Таким чином, періопераційна крововтрата залежить не тільки від хірургічної техніки, а й від стану коагуляційного потенціалу крові. Існує зв'язок між періопераційною крововтратою та зниженням коагуляційного потенціалу, що можуть рееструвати показники тромбоеластограми у разі використання колоїдних розчинів у порівнянні з кристалоїдними [2, 13]. У більшості рандомізованих контрольованих досліджень автори оцінювали якість коагуляційного потенціалу за допомогою тромбоеластометрії і дійшли висновку, що після введення продуктів ГЕК у порівнянні з кристалоїдними розчинами зменшувалась стійкість згустка [14]. Тому критерії вибору оптимального інфузійного розчину під час КШ на працюючому серці досі вважають нез'ясованими.

Мета дослідження: дослідити зв'язок між застосуванням інфузійних розчинів та параметрами системи гемостазу під час планових КШ на працюючому серці.

Матеріали і методи дослідження

В основу даного дослідження покладено дані клінічного обстеження та результати хірургічного лікування 80 пацієнтів, яким за період з 2011 по 2016 р. в Інституті виконали КШ на працюючому серці. Критеріями невиключення пацієнтів у дослідження були: фракція викиду лівого шлуночка менше 50%, доопераційний рівень креатиніну більше 140 мкмоль/л, передопераційний рівень гемоглобіну менше 120 г/л, кількість тромбоцитів менше 180×10^9 /л, доопераційна коагулопатія, печінкова дисфункція (активність аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази вище 40 Од/л), повторна чи невідкладна

операція КШ. Призначення антитромбоцитарних препаратів (аспірин, клопідогрель, тікагрелор) відміняли більше ніж за 5 днів перед операцією, оскільки пригнічення функції тромбоцитів могло впливати на об'єм періопераційної крововтрати.

Пацієнтів розподілили на три групи: 1-шу дослідну (1Д) – 20 пацієнтів, яким в інтраопераційному періоді застосовували розчин ГЕК 130/0,4; 2-гу дослідну (2Д) – 20 пацієнтів, яким в інтраопераційному періоді застосовували 4% розчин желатину; та контрольну – 40 пацієнтів, яким у програму інфузійної терапії включили лише кристалоїдні розчини. Середній вік пацієнтів групи 1Д становив ($60,9 \pm 9,8$) року, групи 2Д – ($58,5 \pm 11,8$) року, контрольної групи – ($59,9 \pm 9,7$) року.

Лабораторний контроль передбачав загальний аналіз крові (рівень гемоглобіну, гематокрит, кількість еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів), біохімічний аналіз крові (концентрація загального білка, глюкози, креатиніну, сечовини), визначення електролітного, кислотно-основного та газового складу крові.

Лабораторний контроль коагуляційного гемостазу включав у себе визначення протромбінового часу (ПЧ), протромбінового індексу (ПІ), міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ), тромбоеластометрію (ТЕМ). Показники ТЕМ оцінювали в режимах *intem* та *extem*.

Для статистичного опрацювання даних використовували методи варіаційної та описової статистики за допомогою пакета статистичного аналізу «StatPlus 2007 Professional». Різницю отриманих результатів вважали статистично значущою, якщо величина *p* була менше 0,05, що забезпечує 95% рівень ймовірності.

Результати

Усі пацієнти мали стенокардію напруження різного функціонального класу, а періопераційний ризик оцінений за шкалою EUROSCORE, становив ($1,33 \pm 0,4$)% у пацієнтів групи 1Д, ($1,31 \pm 0,34$)% у пацієнтів групи 2Д і ($1,22 \pm 0,38$)% у пацієнтів контрольної групи. Не спостерігали достовірної різниці між доопераційними показниками рівня гемоглобіну, кількості тромбоцитів та коагулограми (ПЧ, ПІ та МНВ), вони перебували в межах норми.

Показники коагуляційного гемостазу досліджували в інтра- та післяопераційному періодах. Показники ТЕМ аналізували після введення всієї дози колоїдного розчину і перед введенням гепарину. Така умова є важливою, оскільки гепарин як прямий антикоагулянт викликає зміну показників коагулограми, що є обов'язковим для виконання оперативного втручання.

У середньому доза 4% розчину желатину становила ($11,9 \pm 1,9$) мл/кг, розчину ГЕК 130/0,4 – ($11,7 \pm 1,5$) мл/кг. Аналізуючи показники ТЕМ, звертали увагу на те, що у пацієнтів, яким застосовували колоїдні розчини, змінювався показник СТ (*clotting time* – час від початку дослідження до початку утворення згустка) в режимі *extem* (СТ *extem*), що може свідчити про недостатність факторів

Таблиця 1. Показники коагуляційного гемостазу в періопераційному періоді у пацієнтів дослідних та контрольної груп, $\bar{x} \pm SD$

Показник	Групи пацієнтів			p ₁	p ₂
	1Д (n=20)	2Д (n=20)	контрольна (n=40)		
СТ extem, с	102,1 ± 15,4	132,8±38	66,3 ± 5	0,0001	0,0001
ПЧ, с					
кінець операції	20,6 ± 3,8	20,2±1,8	18,5 ± 2	0,04	0,0007
24 год після операції	18,6 ± 1,6	18±1,9	17,3 ± 1,7	0,02	0,22
48 год після операції	18,1 ± 0,82	17,7±1,6	17,7 ± 1,4	0,27	0,56
ПІ, %					
кінець операції	65,1±12,1	68,3±6,9	78,4±7,7	0,0002	0,0001
24 год після операції	73,5±6,7	79,4±7,8	83,7±7,6	0,0001	0,08
48 год після операції	81,1±4,3	83,7±7,4	84,2±6,7	0,08	0,84
МНВ					
кінець операції	1,76 ± 0,32	1,69±0,28	1,55 ± 0,24	0,02	0,006
24 год після операції	1,58 ± 0,28	1,42±0,24	1,37 ± 0,17	0,006	0,42
48 год після операції	1,37 ± 0,19	1,34±0,18	1,34±0,16	0,59	0,91

Примітка. p₁ – достовірність різниці між показниками групи 1Д і контрольної; p₂ – між показниками групи 2Д і контрольної. Те саме в табл. 2.

Таблиця 2. Об'єм періопераційної крововтрати та тривалість післяопераційного періоду у пацієнтів дослідних та контрольної груп, $\bar{x} \pm SD$

Показник	Групи пацієнтів			p ₁	p ₂
	1Д (n=20)	2Д (n=20)	контрольна (n=40)		
Об'єм крововтрати, мл					
інтраопераційної	615 ± 191	560 ± 164	438 ± 62	0,0003	0,03
післяопераційної					
24 год	346 ± 94	382 ± 137	278 ± 60	0,009	0,03
48 год	243 ± 86	184 ± 89	168 ± 54	0,002	0,49
сумарний	589 ± 148	566 ± 197	447 ± 87	0,0007	0,01
Гемоглобін, г/л					
кінець операції	110,4 ± 12,2	114,9 ± 9,1	126 ± 10,1	0,0001	0,0008
48 год після операції	116 ± 8,2	118,8 ± 9,1	119,1 ± 13,6	0,4	0,93
Тривалість перебування у ВІТ, год	52 ± 7	46,5 ± 7,6	43,2 ± 10	0,002	0,24
Тривалість перебування в стаціонарі після операції, діб	8,8 ± 1,5	7,1 ± 1,1	6,7 ± 1,3	0,002	0,3

згортання, обумовлену гемодилуцією. У нормі показник СТ extem дорівнює 38 – 79 с. Інші показники ТЕМ в обох режимах не відрізнялися від норми. В контрольній групі у жодного пацієнта не спостерігали відхилення показників ТЕМ від норми (табл. 1). Як видно із даних у табл. 1, ПЧ, ПІ та МНВ у кінці операції були достовірно нижчими в обох дослідних групах. У цих групах зміни коагуляційного гемостазу реєстрували і за показниками ТЕМ. У перші 24 год після операції в групі 1Д показники коагулограми були достовірно нижчими, але вже через 48 год після операції відновлювалися до нормальних величин.

Об'єм періопераційної крововтрати як в інтра-, так і в післяопераційному періоді був більшим в обох дослідних групах у порівнянні з контрольною групою, де застосовувалися колоїдні розчини.

Також порівнювали тривалість перебування пацієнтів усіх трьох груп у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) та

стаціонарі після операції (табл. 2). Як видно із даних табл. 2, рівень гемоглобіну в кінці операції у пацієнтів обох дослідних груп був достовірно нижчим, ніж у пацієнтів контрольної групи.

У зв'язку з підвищеною крововтратою 3 (15%) пацієнти групи 1Д потребували трансфузії еритроцитарної маси в післяопераційному періоді. Також у 2 пацієнтів групи 1Д у післяопераційному періоді зареєстрували рівень креатиніну крові вище 160 мкмоль/л.

Тривалість перебування у ВІТ та стаціонарі була більшою у пацієнтів групи 1Д. Госпітальної смертності не спостерігали в обох дослідних групах.

Обговорення

Проблема періопераційної крововтрати в кардіохірургії, об'єм якої залежить не тільки від хірургічної техніки, а й від коагуляційного потенціалу крові, залишається ак-

туальною. В нашому дослідженні встановлено зв'язок між об'ємом періопераційної крововтрати і застосуванням колоїдних розчинів. Подібні результати були отримані в дослідженнях К. Rasmussen і співавторів [2, 13], які довели збільшення крововтрати у разі застосування колоїдних розчинів (ГЕК) у порівнянні з кристалоїдними, показавши вплив розчинів ГЕК на стан коагуляційного потенціалу крові, який вимірювали за допомогою тромбоеластографа. Водночас трансфузія препаратів донорської крові (еритроцитарна маса, свіжозаморожена плазма) є незалежним предиктором ускладнень, включаючи смерть [7]. Ми отримали дані про збільшення об'єму періопераційної крововтрати та частоти гемотрансфузії у разі інфузії колоїдних розчинів ($p > 0,05$) під час планових операцій КШ на працюючому серці.

У перспективі подальших розробок даного дослідження планується виявити вплив колоїдних розчинів на коагуляційний гемостаз під час торакальних та абдомінальних оперативних втручань. Особливо це стосується 4% розчину желатину, оскільки до останнього часу він вважався безпечним колоїдним розчином. Упровадження в клінічну практику методу ТЕМ є важливим для ранньої діагностики порушень коагуляційного гемостазу в періопераційному періоді.

Висновки

1. Використання колоїдних розчинів призводить до порушень показників коагуляційного гемостазу.
2. ТЕМ ефективна в ранній діагностиці порушень коагуляційного гемостазу під час використання колоїдних розчинів, а не лише у разі масивної крововтрати.
3. Використання розчинів ГЕК збільшує періопераційну крововтрату, потребу в гемотрансфузії та тривалість перебування пацієнтів у стаціонарі.
4. Під час планових оперативних втручань перевагу слід надавати кристалоїдним інфузійним розчинам як базовим.

Підтвердження

Фінансування. Робота виконана в межах державного фінансування планової науково-дослідної роботи.

Інформація про внесок кожного учасника. Мазур А. П. – концепція та дизайн дослідження; Гурін П. В. – збір та опрацювання матеріалів, математичні розрахунки, написання тексту; Бабіч М. М. – збір та опрацювання матеріалу, аналіз літературних джерел.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Згода на публікацію. Всі автори дали згоду на публікацію цього рукопису.

References

1. Yanala UR, Johannig JM, Pipinos II, High RR, Larsen G, Velander WH, et al. Fluid administration rate for uncontrolled intraabdominal hemorrhage in swine. *PLoS One*. 2018;13(11):e0207708. doi: 10.1371/journal.pone.0207708.
2. Rasmussen K, Johansson P, Hoejskov M, Kridina I, Kistorp T, Thind P, et al. Hydroxyethyl starch reduces coagulation competence and increase blood loss during major surgery. Results from a randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2014;2:249–54. doi:10.1097/SLA.0000000000000267.
3. Hung MH, Zou C, Lin FS, Lin CJ, Chan KC, Chen Y. New 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 does not increase blood loss during major abdominal surgery – a randomized, controlled trial. *J Formos Med Assoc*. 2014;113:429–35. doi:10.1016/j.jfma.2012.08.002.
4. Krzych LJ, Czempik PF. Hooves better than potatoes: in vitro effects of balanced crystalloid and colloids on functional parameters of coagulation and fibrinolysis. *Pol Arch Intern Med*. 2017;127(3):209–11. doi: 10.20452/pamw.3981.
5. Fenger-Eriksen C. Acquired fibrinogen deficiency caused by artificial colloid plasma expanders. *Wien Klin Wochenschr*. 2010;122(Suppl 5):S21–2. PMID: 215984444.
6. Fenger-Eriksen C, Moore GW, Rangarajan S, Ingerslev J, Sorensen B. Fibrinogen estimates are influenced by methods of measurement and hemodilution with colloid plasma expanders. *Transfusion*. 2010;50(12):2571–6. doi: 10.1111/j.1537-2995.2010.02752.x.
7. Chang R, Holcomb JB. Optimal fluid therapy for traumatic hemorrhagic shock. *Crit Care Clin*. 2017;33(1):15–36. doi: 10.1016/j.ccc.2016.08.007.
8. Zangrillo A, Gerli C, Landoni G, Sparicio D, Roberti A, Sottocorna O, et al. Anesthesiological management and outcome of 100 "beating heart" coronary artery bypass grafting. *Minerva Anestesiol*. 2006;72(10):827–39. PMID: 17006420.
9. Van Der Linden P, James M, Mythen M, Weiskopf RB. Safety of modern starches used during surgery. *Anesth Analg*. 2013;116(1):35–48. doi: 10.1213/ANE.0b013e31827175da.
10. Patel A, Waheed U, Brett S J. Randomised trials of 6% tetrastarch (hydroxyethyl starch 130/0.4 or 0.42) for severe sepsis reporting mortality: systematic review and meta-analysis. *Int Care Med*. 2013;39:811–22. doi: 10.1007/s00134-013-2863-6.
11. Gattas DJ, Dan A, Myburgh J, Billot L, Lo S, Finfer S. CHEST Management Committee. Fluid resuscitation with 6% hydroxyethyl starch (130/0.4 and 130/0.42) in acutely ill patients: systematic review of effects on mortality and treatment with renal replacement therapy. *Intensive Care Med*. 2013;39:558–68. doi: 10.1007/s00134-013-2840-0.
12. Güneş I, Süngü N, Kılıçarslan A, Şıvgın V, Alkan M, KüçükA, et al. Effects of hydroxyethyl starch 130/0.4 on the kidney tissue of rats with ureteral obstruction. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:3061–70. doi: 10.2147/DDDT.S165695.
13. Rasmussen K, Secher N, Pedersen T. Effect of perioperative colloid and crystalloid fluid therapy on coagulation competence, haemorrhage and outcome: A systematic review and stratified meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(31):1–10. doi: 10.1097/MD.0000000000004498.
14. Hung M, Zou C, Lin F, Lin C, Chan K, Chen Y. New 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 does not increase blood loss during major abdominal surgery – a randomized, controlled trial. *J Formos Med Assoc*. 2014;113:429–35. doi: 10.1016/j.jfma.2012.08.002.

Надійшла 31.05.19