

**А.Г. Кардовский, Л.Н. Тарасова, Г.К. Платонова,
Е.П. Ивашкина, С.И. Ворожцова**
**ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ГЕМОСТАЗА ПРИ КОМПЛЕКСНОМ
ЛЕЧЕНИИ ПОСТРАДАВШИХ С ГЛУБОКИМИ ОТМОРОЖЕНИЯМИ
КОНЕЧНОСТЕЙ**

ФГБУН "Кировский НИИ гематологии и переливания крови
ФМБА России"

Воздействие низких температур влияет на гемореологию пораженных тканей и приводит к повышению вязкости и свертываемости крови. В результате этого происходит образование тромбов и некрозов. Поэтому использование лекарственных средств и кровезаменителей, направленных на восстановление нарушенной микроциркуляции, является обоснованным.

В предыдущих исследованиях [6] нами доказана эффективность внутриартериального введения лекарственных препаратов и последующей инфузионной терапии с применением низкомолекулярного декстрана - реополиглюкина в комплексном лечении пострадавших с глубокими отморожениями конечностей. В современной трансфузиологии одной из ключевых является проблема безопасности применения синтетических коллоидных препаратов. Поскольку в декстрановых кровезаменителях присутствуют высокомолекулярные фракции, введение которых может привести к ряду осложнений, именно это послужило причиной отказа от широкого их использования.

Синтетический кровезаменитель отечественного производства "Полиоксидин" соответствует принципам патогенетической терапии больных с отморожениями. Введение этого препарата уменьшает вязкость крови и нормализует ее реологию. После его инфузии количество функционирующих капилляров возрастает в 5 раз [8].

Разработка нового гидроксиэтилкрахмала - «Волювен» позволило получить осмотически более эффективные молекулы с усиленным метаболизмом и выведением через почки. Препарат повышает гемодинамику с улучшением реологических свойств крови, снижением ее вязкости и уменьшением способности эритроцитов и тромбоцитов к агрегации. Кровезаменители на основе гидроксиэтилкрахмала близки по структуре гликогену тканей, поэтому они не чужеродны организму человека и способны расщепляться в русле крови амилолитическими ферментами [9].

Цель работы - оценить состояние гемостаза при комплексном лечении пострадавших с глубокими отморожениями конечностей.

Под наблюдением находилось 202 больных с отморожениями кистей и стоп III-IV степени, которых распределили на 5 групп. В первую вошли 39 человек, поступивших в дореактивном и в первые часы раннего реактивного периода. После получения информированного согласия больного и наложения теплоизолирующих повязок на пораженные сегменты в течение 5 суток проводилась инфузионная терапия, включающая внутривенное введение 400 мл реополиглюкина, углеводнокристаллоидных растворов в

среднем объеме до 2 л в сутки, никотиновой кислоты 1% - 4,0, эуфиллина 2,4% - 10,0 мл и гепарина до 20 000 ед. в сутки через 4 часа.

Вторую группу составили 37 человек, которым в пораженные конечности внутриаартериально (путем пункции плечевой или бедренной артерии каждой конечности) вводили 1-2 раза в сутки смесь следующего состава: новокаин 0,25%-10,0, никотиновая кислота 1%-2,0, пентоксифиллин 2%-5,0, гепарин 5000 ед. После этого продолжали указанную выше инфузионную терапию.

В третью группу вошли 26 больных; им после внутриаартериальных инфузий в комплексной терапии вместо реополиглукина вводили 400 мл полиоксидина.

Четвертой группе пациентов (51 человек), в отличие от больных третьей группы, вместо полиоксидина включали инфузии волювена в дозе 500 мл.

Пятую, группу сравнения, составили 49 пациентов; в связи с поздним поступлением в стационар им проводили дезинтоксикационное, противовоспалительное, симптоматическое и хирургическое лечение.

У больных всех групп кровь исследовали четырехкратно: при поступлении в стационар до введения препаратов, после курса лечения (5 суток), в динамике наблюдения (10-15 суток) и перед выпиской.

Агрегационную способность тромбоцитов оценивали в обогащенной тромбоцитами плазме (количество пластинок $200-300 \times 10^9/\text{л}$) с помощью лазерного анализатора агрегации "BIOILA" (Россия). В качестве индукторов агрегации использовали АДФ 2,5 мкг/мл, адреналин 2,5 мкг/мл и коллаген 2 мг/мл фирмы "Технология Стандарт"[1].

Для оценки состояния микроциркуляции определяли вязкость крови на «Анализаторе вязкости крови АВ1-01» НПО «Экран» (Россия).

При исследовании коагуляционного гемостаза выполняли следующие методы: определение индексов протромбинового (ПТИ, %) и активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), концентрацию фибриногена по Клауссу (Ф, г/л), время Хагеман-зависимого эуглобулинового лизиса (ХПа-ЗЭЛ, ФА, мин) и активность антитромбина III (АТIII, %) [4]; маркеры активации внутрисосудистого свертывания крови и фибринолиза выявляли по наличию в плазме растворимых фибринмономерных комплексов в ортофенантролиновом (РФМК, мкг/мл) и этаноловом тестах - ПДФ (у.ед.) [1].

Статистическую обработку данных проводили методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента с помощью пакета программ Microsoft Excel.

Эффективность комплексной терапии оценивали по числу и уровню производимых ампутаций, которые подразделяли на минимальные (в пределах фаланг пальцев) и максимальные (уровень пястных и плюсневых костей и проксимальнее их), а также по изменениям исследуемых показателей. Клинические результаты и исходы лечения пострадавших представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Количество и уровень операций у больных с отморожениями конечностей

Группы больных	n	Без ампутации абс.(%)	Минимальный уровень абс.(%)	Максимальный уровень абс.(%)	Умерли абс.(%)
Первая	39	15(38,5)	16(41,0)	8(20,5)	-
Вторая	37	21(56,8)	12(32,4)	4(10,8)	-
Третья	26	17(65,4)	9(34,6)	-	-
Четвертая	51	29(56,9)	20(39,2)	2(3,9)	-
Группа сравнения	49	4(8,2)	19(38,8)	23(46,9)	3(6,1)

Анализ результатов показал, что применение инфузионной терапии в комплексном лечении больных с глубокой холодовой травмой оказывает положительное влияние на течение отморожений. Однако внутриартериальное введение препаратов с последующей инфузионной терапией существенно улучшает результаты их лечения. Это подтверждается тем, что более, чем у половины (в 56,8 – 65,4 % случаев) пострадавших лечение закончилось выздоровлением без ампутаций, а калечащие операции с максимальным уровнем произведены у 4 пациентов, которым вводился реополиглюкин. В третьей группе после введения полиоксидина ни одной операции с максимальным уровнем не произведено. При использовании волювена в комплексном лечении пострадавших также доказана его эффективность, хотя двум пациентам выполнены ампутации с максимальным уровнем. Однако необходимо отметить, что были сохранены опорная функция стоп, а у одного больного при поражении всех четырех конечностей произведена ампутация только одной стопы на уровне плюсневых костей. В группе сравнения наблюдали наибольшее количество ампутаций с максимальным уровнем - 46,9% случаев, а лечение без ампутаций закончилось лишь у 4 (8,2%) больных; 3 больных умерли от сопутствующего отравления суррогатами алкоголя и развитием почечно-печеночной недостаточности. Клинические результаты подтверждаются динамикой исследуемых показателей системы гемостаза. Изменения показателей агрегации тромбоцитов представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Показатели агрегации тромбоцитов при индукции АДФ, адреналином и коллагеном у больных с отморожениями конечностей

Индуктор	Группы больных	Степень агрегации тромбоцитов (M±m)			
		До введения	Через 5 суток	Через 10-15 суток	Перед выпиской
АДФ, 2,5 мкг/мл	3 группа	45,4 ± 4,96	42,2± 2,68	41,7±3,33	43,4±3,26
	4 группа	44,1±1,89	42,6±1,74**	39,2±1,86**	42,2±1,35

	5 группа	41,6±1,93	48,2±2,09*	46,4±3,21	45,7±2,78
Адреналин, 2,5мкг/мл	3 группа	42,9±4,31	38,9±4,07	39,1±3,45	44,2±4,3
	4 группа	36,7±2,03	31,1±2,19*,**	32,4±3,25**	32,5±2,42**
	5 группа	37,2±2,46	45,8±2,87*	45,5±3,38*	42,7±3,49
Коллаген, 2,0 мг/мл	3 группа	59,5±2,53**	50,9±3,16*	47,4±4,02*	51,0±3,99
	4 группа	53,3±1,59*	42,0±2,29*,**,***	44,9±3,08*	43,8±2,63*
	5 группа	48,3±2,29	51,3±2,42	48,1±2,95	49,5±2,93

Примечание: * - достоверность различий по сравнению с исходными показателями;
** - достоверность различий относительно группы сравнения;
*** - достоверность различий между 3 и 4 группами.

Установлено, что холодовая травма вызывает увеличение агрегации тромбоцитов, более выраженное в группе сравнения. В данной группе в острый период происходило статистически достоверное нарастание этих показателей, а при введении полиоксидина и волювена отмечено снижение агрегационной активности тромбоцитов, более отчетливое при использовании в комплексном лечении инфузий волювена.

Улучшение микроциркуляции подтверждено также исследованием вязкости крови. После проведения комплексного лечения с введением волювена у пострадавших отмечено статистически значимое снижение вязкости крови, в то время как в группе сравнения эти показатели в остром периоде холодовой травмы продолжали нарастать. В таблице 3 представлены изменения показателей вязкости крови (сПз при скорости сдвига 100 с⁻¹).

Таблица 3 - Показатели вязкости крови у пострадавших с глубокими отморожениями конечностей (M±m)

Группы больных	До введения препарата	Через 5 суток	Через 10-15 суток	Перед выпиской
4 группа	5,6±0,13	5,1±0,10*	5,2±0,13*	5,1±0,12*
5 группа	5,9±0,26	6,6±0,25**	5,8±0,24**	5,4±0,11

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с исходными показателями; ** – достоверность различий между группами.

Течение отморожений сопровождается развитием гиперкоагуляции. В таблице 4 отражены показатели коагуляционного гемостаза и их динамика в ходе исследования.

Таблица 4 - Показатели коагуляционного гемостаза у пострадавших с глубокими отморожениями конечностей (M±m)

Показатель	Группы больных	До введения	Через 5 суток	Через 10-15 суток	Перед выпиской
Фибриноген (Ф), г\л	3 группа	4,95± 0,28**	6,59± 0,55*,**	5,12± 0,44**	4,68± 0,38
	4 группа	6,98± 0,4***	5,98± 0,39**	5,07± 0,35*,**	4,86± 0,35*
	5 группа	6,34± 0,4	9,16± 0,59*	6,44± 0,31	5,12± 0,32
ФА, (ХПа-ЗЭЛ), мин	3 группа	20,6± 2,74	25,7± 4,03**	16,6± 3,04	12,4± 2,29*
	4 группа	22,9± 2,11	16,9± 1,47*,**,***	14,7± 1,31*,**	11,1± 2,98*
	5 группа	25,1± 3,13	37,6± 2,97*	22,8± 3,01	14,5± 2,18*
РФМК, мкг/мл	3 группа	204,2±13,78**	216,0±13,93**	202,1± 13,8**	186,5±11,33
	4 группа	224,8±11,21	213,5±10,2**	189,5±11,41**	172,4±10,14*
	5 группа	242,6±10,29	261,3± 6,83	239,0±11,56	179,9± 14,7*
ПДФ, у.ед.	3 группа	3,46± 0,13	2,92± 0,17**	2,65± 0,13*,**	2,44± 0,14*
	4 группа	3,50± 0,14	2,94± 0,15*,**	2,64± 0,11*,**	2,41± 0,14*
	5 группа	3,69± 0,08	3,60± 0,10	3,48± 0,10	2,57± 0,18*
АТ III, %	3 группа	122,0± 5,99	126,2± 6,31	118,1± 6,58**	117,6± 5,73**
	4 группа	127,4± 6,04	122,1± 6,19**	114,5± 6,28**	111,1± 6,22**
	5 группа	125,1± 6,69	145,6± 7,81*	140,2± 7,6	140,0± 7,41

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с исходными показателями; ** – достоверность различий относительно группы сравнения; *** – достоверность различий между 3 и 4 группами.

Из данных таблицы видно, что применение инфузий и полиоксидина, и волювена в комплексном лечении пострадавших с отморожениями конечностей способствовало коррекции показателей коагуляционного гемостаза. Следует отметить, что у больных анализируемых групп концентрация фибриногена (белка острой фазы) была повышена относительно нормы. Это можно объяснить наличием воспаления, обусловленного холодовым поражением, которое вызывает появление цитокинов, в конечном итоге активирующих систему свертывания. У пациентов группы сравнения фибриноген максимально повышался через 5 суток, что связано с формированием некрозов тканей. У пострадавших 3 и 4 групп такого увеличения не было и перед выпиской средний показатель фибриногена практически нормализовался.

Фибринолитическая активность (ФА) в процессе исследования про-

явила четкую тенденцию к нормализации в 3 и 4 группах больных и перед выпиской полностью достигла нормальных величин. Следует отметить, что пик угнетения ее наблюдался у пациентов третьей и группы сравнения через 5 суток; в то же время у пострадавших 4 группы, которым вводился волювен, данный показатель достоверно снижался. Однако, у лиц группы сравнения перед выпиской она не достигла нормальных величин и составила $14,5 \pm 2,18$ мин при норме 7-12 мин. Полученные результаты исследований подтверждают общеизвестные сведения, что наибольшая опасность тромбозов и некроза возникает на 3-7 сутки после травмы. Провоспалительные цитокины подавляют вместе с тромбином сосудистую фибринолитическую активность за счет увеличения синтеза и секреции ингибитора активатора плазминогена (РАI-1) эндотелиоцитами в ответ на повышенное содержание активатора плазминогена тканевого типа (t-РА) [3].

РФМК в ортофенантролиновом и ПДФ в этаноловом тестах являются маркерами тромбинемии и активации фибринолиза. Как при поступлении, так и в процессе лечения РФМК были многократно увеличены у пострадавших всех групп (норма 30-50 мкг/мл). Максимальная величина РФМК была выявлена у пациентов группы сравнения через 5 суток терапии. Положительная динамика этого показателя установлена у больных всех групп, но лучшие результаты обнаружены в 4 группе пострадавших, которым вводили волювен. Тем не менее перед выпиской уровень РФМК оставался высоким - $172,4 \pm 10,14$ мкг/мл.

Результаты этанолового теста показали выраженную картину повышения ПДФ у больных всех групп. Однако, в процессе наблюдения была выявлена тенденция к снижению, наиболее статистически значимая у пострадавших 3 и 4 групп. В группе сравнения этот показатель достоверно снизился лишь перед выпиской.

АТ III является основным физиологическим ингибитором тромбина, а также факторов IXa, Xa и XIa [9], поскольку на его долю приходится около 75-80% антикоагулянтного потенциала плазмы. Его антитромботический эффект усиливает синтез простациклинов и подавление свободно-радикальных реакций [5]. Риск развития тромбозов возрастает при снижении уровня АТ III в плазме до 60% и менее [4], и даже до 80 и ниже [2]. Показатели АТ III у пациентов всех групп не выходили за пределы нормальных величин как при поступлении, так и в динамике лечения и наблюдения. Следовательно, антикоагулянтные механизмы у больных были компенсированы. Следует отметить, что статистически значимого различия не было также отмечено между показателями 3 и 4 групп пострадавших. Активность АТ III в группе сравнения в острый период и последующие дни, вплоть до выписки, достоверно превышала результаты 3 и 4 групп больных. Значимое увеличение этого показателя по сравнению с исходным выявлено на 5 сутки лечения. Эти факты согласуются с результатами, отражающими динамику уровня РФМК и ПДФ, и свидетельствуют о большей компенсаторной напряженности системы физиологических антикоагулянтов у пациентов группы сравнения и возможности ее истощения в дальнейшем.

Показатели индекса АПТВ и протромбинового комплекса во всех группах колебались незначительно и не превышали нормальные величины.

Положительное влияние включения полиоксида и волвена в схему комплексной терапии больных с глубокими отморожениями конечностей связано с выраженным гемодинамическим и реологическим действием препаратов, а также их волемиическим эффектом. Полиоксид способен связывать воду; эта способность в 3,5 раза выше, чем у декстранов, и в 4 - чем у отечественных препаратов гидроксиэтилкрахмала [8]. Отек, возникающий при отморожениях, приводит к сдавливанию закисленных тканей в нерастяжимых костно-фасциальных футлярах и фиброзно-костных туннелях, что является причиной повышения внутритканевого давления и вызывает вторичные нарушения микроциркуляции, компрессионную ишемию и местную асфиксию тканей [7]. Указанная высокосвязывающая способность полиоксида способствует уменьшению отека тканей. Такими же свойствами обладает и волвен. Кроме этого, за счет восстановления микроциркуляции создаются благоприятные условия для доставки кислорода к пораженным тканям.

В результате проведенных исследований установлено, что холодовая травма вызывает глубокие нарушения тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза. Инфузионно-трансфузионная терапия с внутриаартериальным введением препаратов с выраженным волемиическим эффектом способствует восстановлению микроциркуляции, о чем свидетельствуют положительные изменения показателей агрегационной способности тромбоцитов, снижение вязкости крови и коррекция коагуляционного гемостаза у пострадавших с глубокими отморожениями конечностей.

Список литературы

1. Баркаган, З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. – 2-е изд., доп. – М.: Ньюдиамед, 2001. - 296 с.
2. Воробьева, Н.А. Влияние размораживания донорской плазмы методом простого теплообмена на активность антитромбина III / Н.А. Воробьева [и др.] // Трансфузиология. – 2006. - №4.- С. 42-49.
3. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний / под ред. Н.Н. Петрищева, Л.П. Папаян. – С.Пб., 1999. - 117 с.
4. Долгов, В.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В.В. Долгов, П.В. Свирин.- Тверь: ООО Изд-во «Триада», 2005.- 227 с.
5. Каргин, В.Д. Особенности антикоагулянтной терапии флеботромбоза у больного с приобретенным дефицитом антитромбина / В.Д. Каргин, Л.П. Папаян // Гематология и трансфузиология.– 2008. - № 1. – С. 35-37.
6. Кардовский, А.Г. Комплексное лечение отморожений конечностей / А.Г. Кардовский, И.А. Пепеляев, А.Г. Оноприенко // Третья научная конференция по проблеме "Холодовая травма" (18 апреля 2002 г.) – СПб., 2002. - С. 37-39.

7. Король, Л.Н. Фасциотомия и остеоперфорация в лечении острой холодовой травмы /Л.Н. Король, Ю.Л. Старков, Г.В. Соколович // Третья научная конференция по проблеме "Холодовая травма" (18 апреля 2002 г.) – СПб., 2002. - С. 43-44.
8. Кочетыгов Н.И. Кровезаменители при лечении кровопотери и шока в эксперименте //Инфузионно-трансфузионная терапия при неотложных состояниях и травмах на догоспитальном этапе. – Л., 1990. – С. 20-26.
9. Яровая, С.М. Получение и физико-химические свойства оксиэтилкрахмала, применяемого как кровезаменитель /С.М. Яровая, Л.И. Кудряшов //Хим.-фарм. журн. – М., 1983. – С. 1481-1489.