

12. Colditz G.A., Tuden R.L., Osier G. Rates of venous thrombosis after general surgery: combined result of randomized clinical trials. *Lancet*. 1986; 2 (46): 143—6.
13. Смиренин С.В. Роль инфекционного фактора в развитии послеоперационных тромбозных осложнений при разлитом перитоните: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2005.
14. Березницкий Я.С., Клигуненко Е.Н., Курьяк С.А. Оптимизация профилактики тромбозных осложнений послеоперационных фармации. 2007; 4: 34—6.
15. Ashkenazi S. Role of bacterial cytotoxins in uremic syndrome and thrombocytopenic purpura. *Annu. Rev. Med.* 1993; 44: 11—8.
16. Naumovski L., Pellsbury H.E. Treatment thrombotic thrombocytopenic purpura with cryosupernatant. *Am. J. Hematol.* 1991; 38: 250—1.
17. Obrador E.T., Zeigler Z.P., Shaddack P.K. et al. Effectiveness of cryosupernatant therapy in refractory and chronic relap. *Sing thrombotic thrombocytopenic purpura. Am. J. Hematol* 1991; 42: 217—20.
18. Баркаган З.С., Шоихет Я.Н., Елыкомов В.А. Сравнительные данные об использовании криосупернатанта и свежемороженой плазмы в терапии затяжного инфекционно-септического синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. *Тер. арх.* 1998; 7: 70—2.
19. Елыкомов В.А. Совершенствование диагностики и контролируемой терапии ДВС-синдрома на основе динамического исследования тромбинемии и криосупернатанта плазмы: Дис. ... д-ра мед. наук. Барнаул; 1998.

## REFERENCES

1. Briskin B.S., Khachatryan N., Savchenko Z.I. and dr. Abdominal sepsis, the possibility of antibiotic and immunocorrective therapy. *Surgery*. 2002; 4: 69—74 (in Russian).
2. Gelfand B.R., Gologorsky V.A., Burnevich S.Z. etc. Antibiotic therapy of surgical abdominal infection and abdominal sepsis. *Consilium medicum*. 2000; 9: 374—9 (in Russian).
3. Saveyev V.S., Gelfand B.R., Filimonov M.I. M.: Litera: 2006; 206 (in Russian).
4. Tseymah E.A., Bombizo V.A., Yatsyna A.M. etc. Application of krioplasmatic-antifermental complex in treatment of patients with generalized peritonitis. *Annals of Surgery*. 2002; 1: 56—8 (in Russian).
5. Barkagan Z.S., Momot A.P. Diagnosis and controlled treatment of hemostatic disorders. M.: Nyudiamed 2001. 286 (in Russian).
6. Vorobiev A.I. Pathogenesis of blood poisoning. Sepsis — nosological form or collection of different clinical entities. Principles of pathogenetic therapy. *Clinical Gerontology*. 1997; 1: 26—9 (in Russian).
7. Kuznik B.I. Cellular and molecular mechanisms of regulation of the hemostatic system in health and disease. Chita: Express Publishing, 2010; 832 (in Russian).
8. Byrnes G.G., Moake G.K., Keng P., Perman P. Effectiveness of the cryosupernatant fraction of plasma in the treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am. J. Hematol.* 1990; 34: 169—74.
9. Shanberg G.N., Quathrocci-Hand T. Analysis of fresh frozen plasma administration with suggestion for reduce usage. *Transfus. Med.* 1992; 2: 189—94.
10. Baeshko A.A. Risk and prevention of venous thromboembolic complications in surgery. *Surgery*. 2001; 4: 61—9 (in Russian).
11. Saveyev V.S., Yablokov E.G., Kirienko A.I. Massive pulmonary embolism. M.: Medical. 1990: 336 (in Russian).
12. Colditz G.A., Tuden R.L., Osier G. Rates of venous thrombosis after general surgery: combined result of randomized clinical trials. *Lancet*. 1986; 2 (46): 143—6.
13. Smirenin S.V. The role of infectious factors in the development of postoperative thromboembolic complications of diffuse peritonitis: the dissertation of the candidate of medical sciences. Moscow, 2005: 157 (in Russian).
14. Berezitsky J.S., Kligunenko E.N., Kurylyak S.N. Optimization of prevention of thromboembolic postoperative complications: opportunities and reality. "News of medicine and pharmacy." 2007. 4: 34—6 (in Russian).
15. Ashkenazi S. Role of bacterial cytotoxins in uremic syndrome and thrombocytopenic purpura. *Annu. Rev. Med.* 1993; 44: 11—8.
16. Naumovski L., Pellsbury H.E. Treatment thrombotic thrombocytopenic purpura with cryosupernatant. *Am. J. Hematol.* 1991; 38: 250—1.
17. Obrador E.T., Zeigler Z.P., Shaddack P.K. et al. Effectiveness of cryosupernatant therapy in refractory and chronic relap. *Sing thrombotic thrombocytopenic purpura. Am. J. Hematol* 1991; 42: 217—20.
18. Barkagan Z.S., Shoikhet Y.N., Elykomov V.A. Comparative data on the use of fresh frozen plasma and cryosupernatant therapy of prolonged infectious-septic disseminated intravascular coagulation. *Therapeutic Archives-1998*; 7: 70—2 (in Russian).
19. Elykomov V.A. Improving of the diagnosis and treatment of controlled engine — syndrome based on a dynamic research and thrombinemia cryosupernatant plasma: the dissertation of the doctor of medical sciences. Barnaul, 1998. 208 (in Russian).

Поступила 20.06.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 617.52-089.844-06:616.151.514]-02

А.Ю. Зайцев<sup>1,2</sup>, К.В. Дубровин<sup>1</sup>, В.А. Светлов<sup>1,2</sup>

### ПРИЧИНЫ И ПАТОГЕНЕЗ ГИПОКОАГУЛЯЦИИ В РЕКОНСТРУКТИВНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ХИРУРГИИ

<sup>1</sup>ФГБУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН, Москва; <sup>2</sup>ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Проведение анестезиологического обеспечения в реконструктивной челюстно-лицевой хирургии может сопровождаться развитием выраженной гипокоагуляции, приводящей к значительной кровопотере. Возможные причины этого состояния: коагулопатия разведения, развитие ДВС-синдрома. Анализ коагулограммы показал, что у всех пациентов наблюдаются те или иные нарушения в свертывающей системе крови. Основная причина развития гипокоагуляции заключается в развитии ДВС-синдрома.

Ключевые слова: реконструктивная челюстно-лицевая хирургия; анестезиология; гипокоагуляция; синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания; гиперфибринолиз; коагулопатия разведения; транексамовая кислота; аprotинин; инфузионная терапия; трансфузионная терапия.

### CAUSES AND PATHOGENESIS OF HYPOCOAGULATION IN RECONSTRUCTIVE MAXILLOFACIAL SURGERY

Zaytsev A. Yu. <sup>1,2</sup>, Dubrovin K.V. <sup>1</sup>, Svetlov V.A. <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Petrovsky Russian Research Center of Surgery, 119991, Moscow, Russian Federation; <sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russian Federation

Anaesthesia for reconstructive maxillofacial surgery can be accompanied with a significant hypocoagulation and blood loss. Possible causes of a hypocoagulation are dilution coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. Coagulograms analysis showed that all patients have disturbances of blood clotting system. The main cause of a hypocoagulation is a disseminated intravascular coagulation.

Key words: reconstructive maxillofacial surgery, hypocoagulation, disseminated intravascular coagulation, hyperfibrinolysis, dilution coagulopathy, tranexan, aprotinine, infusion therapy, transfusion therapy

Введение. Проведение обширных оперативных вмешательств в реконструктивной челюстно-лицевой хирургии (ЧЛХ) зачастую сопряжено со значительной кровопотерей. Опубликовано большое количество исследований, которые позволили определить методы, способные значительно уменьшить интраоперационную кровопотерю, и соответственно потребность в трансфузии препаратов крови [1, 2]. Несмотря на внедрение этих методов, отмечалось интраоперационное развитие выраженной гипокоагуляции. И если значительное интраоперационное кровотечение может стать причиной развития коагулопатии, то механизмы интраоперационной гипокоагуляции в условиях умеренной кровопотери остаются неясными.

Цель исследования — определить возможные причины развития интраоперационной гипокоагуляции в реконструктивно-восстановительной ЧЛХ.

**Материал и методы.** В исследовании приняли участие 33 пациента (20 мужчин, 13 женщин), которые были случайным способом распределены на 3 группы в зависимости от методов кровесбережения. Критерии исключения: продолжительность оперативного вмешательства не менее 5 ч, физический статус по ASA I—III. Пациенты с исходной гипокоагуляцией вне зависимости от ее этиологии исключались из исследования.

Первую группу (контрольная) составили 12 пациентов — объем инфузионной терапии составил 8—12 мл·кг<sup>-1</sup>, тактика кровесбережения — острая нормоволемическая (ОНГ) (у 6) или острая гипероволемическая гемодилюция (ОГГ) (у 6). Во 2-й группе (10 больных) была произведена редукция объема инфузионной поддержки до 4—6 мл·кг<sup>-1</sup>, с гемостатической целью проводилось введение антифибринолитического препарата (апротинин) в дозе 1 000 000 КИЕ (калликреин-ингибирующих единиц) каждые 4 ч. В 3-й группе (11 больных) осуществляли редукцию до 6—8 мл·кг<sup>-1</sup> и вместо апротинина применяли транексамовую кислоту в дозе 10—14 мг·кг<sup>-1</sup> каждые 4 ч.

Методы индукции в анестезию и ее поддержания во всех группах были схожими. Индукция в анестезию: пропофол (2—2,5 мг/кг), цисатракурия бесилат (0,15 мг/кг), фентанил (0,3 мкг/кг). Поддержание анестезии: газонаркоотическая смесь N<sub>2</sub>O:O<sub>2</sub> с севофлураном (0,8—1,2 МАК), фентанил (0,3 мкг·кг<sup>-1</sup>·мин<sup>-1</sup>), цисатракурия бесилат (0,06 мг/(кг·ч<sup>-1</sup>)).

Для контроля витальных показателей применяли Гарвардский стандарт мониторинга (ЭКГ, неинвазивное АД — каждые 5 мин, пульсоксиметрия, концентрация CO<sub>2</sub> в конце выдоха). Для оценки параметров свертывающей-противосвертывающей системы исследовали следующие показатели: активированное частичное тромбoplastинное время — АЧТВ (норма 27—39 с) как показатель состояния свертывания крови по внутреннему и внешнему путям гемостаза, протромбиновое время — ПВ (норма 14—18 с) как показатель эффективности плазменного звена гемостаза, тромбиновое время — ТВ (норма 8—14 с), фибриноген (2,0—4,0 г/л) для косвенной оценки появления признаков гиперфибринолиза. Исследование коагулограммы осуществляли в начале и конце оперативного вмешательства. Критерием развития коагулопатии считали показатель АЧТВ более 40 с, ТВ более 18 с, ПВ более 16 с, уровень фибриногена менее 2 г/л.

Для оценки кровопотери применяли сочетание грави- и колориметрического метода.

Статистическую оценку проводили на программе SPSS 17 для Windows.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Нарушения в системе гемостаза (АЧТВ) возникали вне зависимости от методов кровесбережения и особенностей инфузионной терапии, но чаще в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Данные показателей гемостаза представлены в табл. 1.

При анализе полученных данных отмечено, что частота развития коагулопатий не зависела от объема кровопотери (табл. 2). Напротив, даже в том случае, если кровопотеря была незначительной и нарушения коагуляции не ожидалась, гипокоагуляция отмечалась как лабораторно, так и клинически (во 2-й и 3-й группах). Уменьшение кровопотери может быть связано с применением схем кровесбережения: редукции объема инфузии и назначении антифибринолитиков.

Отмечено, что нарушения в плазменном звене гемостаза возникали во всех группах в 100% случаев (ПВ > 18 с) (см. табл. 1), что может указывать как на ДВС-синдром, так и на развитие дилуционной гипокоагуляции.

Коагулопатия разведения изначально описывалась как характерная ситуация для экстренной хирургии и интенсивной терапии [3], когда на фоне обильной инфузии/трансфузии и уже истощенного плазменного звена гемостаза происходит разведение циркулирующих факторов свертывания [3]. Дополнительное нарушение (вызванное неконтролируемым разведением) плазменного звена может приводить к декомпенсации коагулирующей системы крови. Вероятно, подобные нарушения могут возникать и в плановой хирургии при продолжительных оперативных вмешательствах, объемной, порой неадекватной потерям и некорректной инфузионно-трансфузионной терапии.

В частности, это характерно для реконструктивно-восстановительной ЧЛХ, где точное и своевременное определение кровопотери может быть затруднено изначально ввиду обильной ирригации при работе на костных структурах.

В этом исследовании во всех группах, кроме контрольной, проводилась тактика редукции объема инфузии. Таким образом, можно поставить под сомнение роль коагулопатии разведения как единственной причины развития гипокоагуляции. В то же время не следует оставлять ее без внимания, так как именно в контрольной группе нарушения в свертывающей системе крови возникали чаще (у 12 больных), чем в остальных (во 2-й у 4, в 3-й у 4).

Развитие ДВС, применительно к хирургической практике, как правило, имеет место при политравме, объемной и массивной кровопотери [4]. Этот факт приводит к ряду вопросов о причине развития данного осложнения в реконструктивно-восстановительной ЧЛХ. Операционные травмы, при которых несравнима по обширности, например с переломом нижних конечностей или костей таза, кровопотеря, как видно по данным 2-й и 3-й групп, редко превышает 30% ОЦК, т. е. границы, при которых наступает истощение компенсаторных факторов свертывающей системы крови [5].

С другой стороны, известно, что ДВС-синдром может возникать в случае попадания в кровоток продуктов деструкции тканей. Сходным образом это происходит при краш-синдроме или эмболии околоплодными водами.

Таблица 1

**Частота нарушений показателей свертывающей системы крови**

Группа	Фибриноген (< 2 г/л)	АЧТВ (> 45 с)	ПВ (> 18 с)	ТВ (> 16 с)
1-я группа — 12 больных	9 (75%)	12 (100%)	12 (100%)	10 (83,3%)
2-я группа — 10 больных	2* (20%)	4** (40%)	10 (100%)	1* (10%)
3-я группа — 11 больных	7 (63,6%)	4** (36,4%)	11 (100%)	4** (36,4%)

Примечание. \* — отличается от остальных групп при  $p < 0,05$ , \*\* — отличается от контрольной группы при  $p < 0,05$  — здесь и в табл. 2.

**Информация для контакта**

Зайцев Андрей Юрьевич (Zaytsev A.Yu.); e-mail: rabotaz1@rambler.ru

Таблица 2

Объем кровопотери в группах исследования ( $M \pm \sigma$ )

Группа	Кровопотеря, мл·кг·мин <sup>-1</sup>
1-я	0,05 ± 0,017
2-я	0,02 ± 0,003**
3-я	0,02 ± 0,004**

Похожая ситуация происходит во время этапа оперативного вмешательства, когда высокочастотное вращение бора или пилы разрушает костные структуры, формируя детрит [6]. Это вещество поступает в кровоток, приводя к выбросу тканевого тромбопластина и запуску ДВС-синдрома.

Такого рода изменения подтверждается повышенными показаниями ПВ (> 18 с) и АЧТВ (> 40 с), что имело место и в нашем исследовании. Анализ полученных данных показал, что частота развития этого патологического процесса была выше в контрольной группе, а меньшее количество подобных осложнений отмечено во 2-й и 3-й группах. Скорее всего это связано с назначением антифибринолитических препаратов в исследуемой программе.

Гиперфибринолиз — гипофибриногенемия (< 2 г/л) и удлинение ТВ (> 18 с). Это состояние является еще одним подтверждением развития ДВС-синдрома, закономерным звеном в цепи данного патологического процесса [7]. Механизм развития гиперфибринолиза заключается в массивном образовании естественного фибринолитика плазмينا в ответ на избыточное тромбообразование — коагулопатия потребления [7]. Естественно, чтобы прервать возможность образования плазмينا (вызывающего лизис фибрина и фибриногена) необходимо заблокировать образование тканевого активатора плазмينا препаратами ингибитора протеаз, например транексамовой кислотой или аprotинином [8]. Хорошо известно, что введение больших доз данных препаратов, в том числе до операционного разреза, позволяет предотвратить развитие диффузного кровотечения во время основного этапа операции [8].

Из полученных данных видно (см. табл. 1), что назначение антифибринолитиков позволило уменьшить частоту развития гиперфибринолиза во время операции, причем в группе, где применяли аprotинин, развитие подобных осложнений было минимальным ( $p < 0,05$ ), что может указывать на более высокую эффективность аprotинина, применительно к данным операциям.

Таким образом, в механизме развития гипокоагуляции в реконструктивной ЧЛХ можно выделить несколько причин: гиперфибринолиз и коагулопатию потребления как компоненты ДВС-синдрома, а также коагулопатию разведения, которая дополнительно усугубляет явления гипокоагуляции. Применение комбинации редукции объема инфузии с назначением антифибринолитиков лишь отчасти может ограничить явления гипокоагуляции за счет уменьшения гиперфибринолиза и нивелирования коагулопатии разведения. Аprotинин является более эффективным антифибринолитиком, нежели транексамовая кислота, однако возможность его широкого применения ограничивает риск развития выраженных иммунологических реакций, особенно при повторном применении [9].

## ВЫВОДЫ

1. Основной причиной коагулопатии в реконструктивной челюстно-лицевой хирургии могут быть: ДВС-

синдром (коагулопатия потребления, гиперфибринолиз). Проведение неадекватной объемной инфузионной терапии усугубляет гипокоагуляцию за счет коагулопатии разведения.

2. При проведении продолжительных оперативных вмешательств в реконструктивно-восстановительной челюстно-лицевой хирургии у всех пациентов вне зависимости от объема кровопотери возникают те или иные нарушения в системе гемостаза (преимущественно истощение плазменного звена гемостаза).

3. Применение редукции объема инфузии в сочетании с антифибринолитическими препаратами уменьшает риск развития гиперфибринолиза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Guodong Song, Ping Yang, Jing Hu. The effect of tranexamic acid on blood loss in orthognathic surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oral Surg.* 2013; 115 (5): 595—600.
2. Дубровин К.В., Зайцев А.Ю., Светлов В.А., Гурьянов В.А., Мукаелян К.П. Тактика кровосбережения в реконструктивно-восстановительной челюстно-лицевой хирургии. *Анестезиология и реаниматология.* 2012; 5: 32—5.
3. Tieu B.H., Holcomb J.B., Schreiber M.A. Coagulopathy: Its pathophysiology and treatment in the injured patient. *World J. Surg.* 2007; 31: 1058.
4. Levi M., Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341 (8): 587.
5. Колосков А.В. Современные представления о показаниях к трансфузии свежзамороженной плазмы. *Гематология и трансфузиология.* 2005; 6: 41—5.
6. Саркисян Б.А., Юдина Н.Г., Кириллов А.Ю. Морфологические особенности сверленных повреждений грудины. *Сибирский медицинский журнал.* 2011; 1—2: 72—4.
7. Литвицкий П.Ф. Патофизиология. 2-е изд., М.: ГЭОТАР-Медиа; 2003; т. 2: 77.
8. Casati V., Guzzon D., Oppizzi M. Tranexamic acid compared with high-dose aprotinin in primary elective heart operations: Effects on perioperative bleeding and allogeneic transfusions. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2000; 120 (3): 520—7.
9. Beierlein W., Scheule A.M., Dietrich W. Forty years of clinical aprotinin use: A review of 124 hypersensitivity reactions. *Ann. Thorac. Surg.* 2005; 79 (2): 741—8.

## REFERENCES

1. Guodong Song, Ping Yang, Jing Hu. The effect of tranexamic acid on blood loss in orthognathic surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oral Surg.* 2013; 115 (5): 595—600.
2. Dubrovina K.V., Zaitsev A.Yu., Svetlov V.A. Blood-saving tactics in reconstructive maxillo-facial surgery. *Anesteziologya i reanimatologiya.* 2012; 5: 32—5 (in Russian).
3. Tieu B.H., Holcomb J.B., Schreiber M.A. Coagulopathy: Its pathophysiology and treatment in the injured patient. *World J. Surg.* 2007; 31: 1058.
4. Levi M., Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341 (8): 587.
5. Koloskov A.V. Modern indication to fresh frozen plasma transfusion. *Gematologia i transfusiologia.* 2005; 6: 41—5 (in Russian).
6. Sarkisyan B.A., Yudina N.G., Kirillov A.Yu. Morphologic features of drilled injuries of sternum. *Sibirskiy medicinskiy jurnal.* 2011; 1—2: 72—4 (in Russian).
7. Litvickiy P.F. Patofiziologia. 2<sup>nd</sup> ed. Moscow: GEOTAR-Med; 2003; vol. 2: 77 (in Russian).
8. Casati V., Guzzon D., Oppizzi M. Tranexamic acid compared with high-dose aprotinin in primary elective heart operations: Effects on perioperative bleeding and allogeneic transfusions. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2000; 120 (3): 520—7.
9. Beierlein W., Scheule A.M., Dietrich W. Forty years of clinical aprotinin use: A review of 124 hypersensitivity reactions. *Ann. Thorac. Surg.* 2005; 79 (2): 741—8.

Поступила 20.12.13