

Фибринолитический биомаркер в пластическом закрытии дефектов перегородки носа

Н.Л. Кунельская¹, Г.Ю. Царапкин¹, О.В. Марголин²,
М.Е. Артемьев¹, М.Ю. Поляева¹, Е.В. Горовая¹, С.А. Васильев²

¹ Московский научно-практический центр оториноларингологии
им. Л.И. Свержевского Департамента здравоохранения города Москвы

² Гематологический научный центр Министерства здравоохранения РФ, Москва

Проведен анализ изменения клинических, биохимических и коагуляционных показателей крови в результате хирургического лечения у 104 больных с патологией ЛОР-органов. Выявлено, что при пластическом закрытии перфорации перегородки носа D-димер служит специфическим гематологическим признаком, отражающим наличие послеоперационного тромбоза сосудов мукоперихондриальных/мукопериостальных лоскутов.

Ключевые слова: септопластика, сосудистый тромбоз, D-димер, С-реактивный белок, перфорация перегородки носа, низкомолекулярные гепарины.

К большинству органов человеческого организма применимо высказывание D.Y. Wang: “Форма следует за функцией”. Но в отношении верхних дыхательных путей можно сказать, что функция почти всегда зависит от формы. Врожденные аномалии, деформации и посттравматические дефекты изменяют нормальную архитектуру органов, вызывая нарушение проведения воздуха и развитие патологических состояний других систем организма человека. Реконструкция поврежденного ЛОР-органа – наиболее сложный аспект в оториноларингологии. Конечно, искусство выполнения таких операций базируется на многолетнем опыте хирурга, подкрепленном знанием пластической хирургии и трансплантологии. Но результат хирургического лечения такого контингента больных напрямую зависит от возможности регулирования заживления.

Хотя законы раневого процесса в большинстве случаев носят универсальный характер, следует признать, что не всегда возможно добиться качественной тканевой репарации. Такой нерешенной проблемой в оториноларингологии является вопрос со-

стоятельности пластического закрытия перфораций перегородки носа. За более чем 45-летнюю историю проведения подобных операций было предложено приблизительно 30 способов пластического восстановления целостности перегородки носа. Успешные исходы хирургического лечения септальных перфораций находятся в сопоставимом диапазоне и составляют 83–86% от общего числа операций. Возможно, приводимые результаты лечения diskutabelны, если рассматривать их в контексте исследования A.Y. Goh, S.S. Hussain (2007).

Нами был поставлен следующий вопрос. Если операция выполнена правильно, с соблюдением всех “законов”, то по какой причине практически с одинаковой частотой в области пластического закрытия перфорации перегородки носа не происходит приживление собственных тканей? Ответ не может быть односложным. Основным фактором, ведущим к несостоятельности пластики перфораций перегородки носа, является нарушение кровоснабжения и микроциркуляции в тканях полости носа, вызванное хирургическим вмешательством. Мы сталкиваемся с объективными трудностями в изучении причин послеоперационного сосудистого коллапса в муко-

Контактная информация: Царапкин Григорий Юрьевич, tsgrigory@mail.ru

перихондрии полости носа. Методика лазерной доплеровской флоуметрии микрососудов слизистой оболочки полости носа далека от совершенства. Ее результаты могут приводить к некорректным суждениям, которые констатируют следствие, а не причину возникшего патологического состояния. На наш взгляд, научный поиск должен быть направлен на изучение ответной реакции организма на хирургическое вмешательство. Мы опираемся на учение о гомеостазе, которое содержит следующие постулаты: любое внешнее воздействие на открытую систему вызывает обратный ответ, при этом результирующий эффект от определенного действия может отличаться от того, который ожидается, а его регистрация зависит от уровня развития науки.

Современные методы исследования позволяют нам приблизиться к пониманию как физиологических, так и патологических процессов, которые происходят в человеческом организме. Флагманом в этом вопросе является биоинженерия. Результаты фундаментальных исследований в этой области, внедренные в клиническую практику (молекулярные, биологические маркеры), дают возможность врачу безошибочно ставить диагноз, прогнозировать течение заболевания и осуществлять мониторинг эффективности проводимого лечения. В настоящее время под биологическим маркером понимают потенциально детектируемый параметр, измерение которого отличается высокой точностью, надежностью и воспроизводимостью и который способен отражать состояние здоровья, напряженность физиологических процессов, величину риска или факт развития заболевания. В рутинной практике (рекомендации Biomarkers Definitions Working Group, 2001) биологические маркеры разделяют на три основных типа в зависимости от связи с клиническими исходами заболеваний. Тип 0 – маркеры естественной эволюции заболевания (микроальбуминурия, глюкоза натощак, гликированный гемоглобин (HGB), маркеры дисфункции эндотелия, С-реактивный белок (СРБ)). Тип I – маркеры, отражающие эффект терапевтической

интервенции (металлопротеиназы, маркеры оксидантного стресса и провоспалительной активации). Тип II – биомаркеры суррогатных конечных точек (тропонины, D-димер).

Цель работы: выявление специфических гематологических признаков, отражающих патофизиологические процессы в мукоперихондриальных/мукопериостальных лоскутах и имеющих высокую клиническую значимость при пластическом закрытии перфорации перегородки носа.

Материал и методы

Исследование проводилось совместно с лабораторией клинической коагулологии Гематологического научного центра (Москва). Под нашим наблюдением с 2008 по 2012 г. находилось 104 пациента (48 женщин и 56 мужчин в возрасте от 16 до 52 лет), госпитализированных в клинику Московского научно-практического центра оториноларингологии им. Л.И. Свержевского для планового хирургического лечения. В исследование были включены больные со следующими нозологическими формами: перфорация перегородки носа (n = 21), деформация перегородки носа и вазомоторный ринит (нейровегетативная форма) (n = 14), деформация перегородки носа и гипертрофический ринит (фиброзная гипертрофия нижних носовых раковин) (n = 16), вазомоторный ринит (нейровегетативная форма) (n = 12), гипертрофический ринит (n = 8), хронический средний отит (мезотимпанит) (n = 14), хронический средний отит (эпитимпанит) (n = 2), хронический тонзиллит (n = 10), хронический гайморит (киста верхнечелюстной пазухи) (n = 7). Всем пациентам было проведено хирургическое лечение, соответствующее нозологической форме. Срок наблюдения составил 30 дней. Забор венозной крови проводили перед хирургическим лечением, а затем на 1-е, 5-е, 10-е, 15-е и 30-е сутки после операции. В лабораторных условиях изучали ответ организма больного на хирургическое вмешательство по изменениям клинических, биохимических и коагуляционных показателей крови.

Количество эритроцитов (RBC), концентрация HGB и гематокрит (HCT) позволили объективизировать интраоперационную потерю крови. Острую фазу воспаления мониторировали по уровню СРБ; состояние системы гемостаза – по активированному частичному тромбопластиновому времени (АЧТВ), протромбиновому индексу (ПТИ) и фибриногену, отражающим коагуляционный гемостаз, международному нормализационному отношению (МНО) – показателю состояния антикоагулянтной системы, D-димеру – маркеру фибринолитической системы гемостаза.

В зависимости от вида хирургического лечения были выделены три группы: 1-я (основная) – 21 больной с пластическим закрытием перфорации перегородки носа; 2-я (контрольная) – 50 больных с нереконструктивными эндоназальными вмешательствами (септопластика, подслизистая лазерная вапоризация нижних носовых раковин, конхотомия); 3-я (контрольная) – 33 больных с хирургическим лечением патологии глотки, уха и гайморовой пазухи.

Необходимо отметить, что у больных 1-й группы перфорация перегородки носа локализовалась в переднесреднем отделе, а ее размер варьировал от 0,5 до 2,0 см в диаметре. Всем пациентам основной группы была проведена пластика септального дефекта перемещенными бипедикулярными мукоперихондриальными лоскутами, которые фиксировали внахлест “обратными” П-образными швами. Во время операции в область дефекта реимплантировали дезинтегрированный хрящ или фрагмент перпендикулярной пластинки. На завершающем этапе хирургического вмешательства восстановленную перегородку носа экранировали семиугольными септальными стентами, изготовленными из силикона ЗАО “МедСил” (Россия). Оригинальные сплинты фиксировали в полости носа по методике А.И. Крюкова и соавт. Срок стентирования перегородки носа составлял 30 сут. Антибактериальную терапию (цефтриаксон 1,0 г/сут) проводили в течение 5 дней. Ежедневный туалет и анемизацию слизистой оболочки полости носа осуществляли в те-

чение 10 дней после операции. Далее больные самостоятельно орошали полость носа физиологическим раствором в течение всего срока шинирования перегородки носа.

Результаты и обсуждение

При предоперационном обследовании у всех больных изучаемые показатели соответствовали референсным: RBC $4,30 \pm 0,12 \times 10^{12}/л$, HGB $126,68 \pm 3,12$ г/л, HCT $37,92 \pm 1,04\%$, СРБ $2,14 \pm 0,17$ мг/л, АЧТВ $26,93 \pm 0,3$ с, ПТИ $95,24 \pm 0,11$, фибриноген $3,71 \pm 0,15$ г/л, МНО $1,06 \pm 0,01$, D-димер $81,47 \pm 16,12$ нг/мл ($p < 0,01$). Эти результаты легли в основу проведенного нами сравнительного анализа.

Показатели RBC, HGB и HCT во всех группах не имели статистически достоверных различий с исходными значениями. Тенденция к изменению уровня СРБ во всех группах была сходной, при этом его максимальные значения были зафиксированы в 1-е сутки после операции: в 1-й группе – $17,37 \pm 2,14$ мг/л, что на 43,47% ($9,82 \pm 1,85$ мг/л) и 35,12% ($11,27 \pm 1,54$ мг/л) больше, чем во 2-й и 3-й группах соответственно ($p < 0,001$). До 5-го дня лечения концентрация СРБ находилась в пределах условного “плато” ($\sigma_1 = 0,77$, $\sigma_2 = 0,24$, $\sigma_3 = 0,97$), после которого происходило его проградидентное снижение. В 1-й группе значения СРБ достигали референсного уровня через $21,0 \pm 1,4$ сут лечения, у пациентов 2-й и 3-й групп – через $15,0 \pm 0,7$ и $17,0 \pm 1,3$ сут соответственно ($p < 0,05$).

Динамика изменений уровня D-димера в 1-й группе имела существенные различия с показателями 2-й и 3-й групп. У больных основной группы в 1-е сутки наблюдения концентрация D-димера повысилась в 3,8 раза от исходной и составила $312,74 \pm 8,23$ нг/мл, что на 9,4% выше нормы ($p < 0,01$). Далее концентрация D-димера в крови у больных 1-й группы продолжала повышаться, увеличилась на 20,4% и к 5-му дню лечения достигла своего максимума – $376,61 \pm 6,18$ нг/мл ($p < 0,05$). С 5-х по 10-е сутки было зафиксировано динамическое “плато”, а затем устойчивое снижение уровня

D-димера, который достигнул референсной границы ($286,0 \text{ нг/мл}$) через $13,0 \pm 0,7$ сут лечения. Во 2-й и 3-й группах за весь период наблюдения концентрация D-димера находилась в пределах референсного диапазона ($<286,0 \text{ нг/мл}$) с максимальным повышением до $152,17 \pm 7,28$ и $161,08 \text{ нг/мл}$ соответственно на 5-е сутки после операции ($p < 0,05$).

Значения АЧТВ во всех трех группах не выходили за пределы нормального диапазона (24–34 с). У пациентов 1-й группы АЧТВ к 1-м суткам наблюдения снизилось до $26,13 \pm 0,04$ с ($p < 0,05$). К 5-му дню лечения АЧТВ увеличилось на 10% и составило $28,73 \pm 0,11$ с ($p < 0,05$). В последующие 5 сут исследуемый показатель снизился до исходного уровня. Во 2-й и 3-й группах АЧТВ синергично повышалось в первые 5 дней после хирургического вмешательства и в итоге составило $28,07 \pm 0,14$ и $27,34 \pm 0,09$ с соответственно ($p < 0,05$). Затем значения АЧТВ у этих больных вернулись к исходным параметрам.

Показатели ПТИ после хирургического вмешательства во всех группах не имели статистически достоверных отличий от исходного значения. Полученные результаты представляли динамическое “плато”: $\sigma_1 = 0,84$, $\sigma_2 = 0,42$, $\sigma_3 = 0,37$.

Концентрация фибриногена у пациентов 1-й группы в 1-е сутки после операции увеличилась на 65% и составила $6,12 \pm 0,04 \text{ г/л}$, что на 53% выше нормы ($p < 0,01$). До 10-го дня лечения исследуемый показатель находился на постоянном уровне ($\sigma = 0,07$), после чего градиентно снижался с достижением референсной границы через $23,0 \pm 1,3$ сут лечения ($p < 0,05$). У больных 2-й группы концентрация фибриногена в 1-е сутки после операции увеличилась на 30,5% и составила $4,84 \pm 0,07 \text{ г/л}$ ($p < 0,05$), что на 21% превышало нормальное значение. До 10-го дня наблюдения отмечалось динамическое “плато” ($\sigma = 0,12$), затем концентрация фибриногена постепенно снижалась, достигнув референсной границы через $18,0 \pm 0,9$ сут лечения. В 3-й группе максимальная концентрация фибриногена была зафиксирована в 1-е сутки после операции ($5,45 \pm 0,14 \text{ г/л}$), после чего его уровень про-

градиентно снижался и достигнул границы нормы через $20,0 \pm 1,3$ сут лечения ($p < 0,05$).

В 1-е сутки после операции у пациентов 1-й группы МНО увеличилось на 1,2% и составило $1,08 \pm 0,001$ ($p > 0,05$). Далее отмечалось динамическое снижение исследуемого показателя на 20,4% с достижением минимального значения $0,86 \pm 0,002$ на 10-й день наблюдения ($p < 0,05$). Затем МНО стремилось к исходному уровню. За весь период наблюдения у пациентов 2-й и 3-й групп отсутствовали динамические изменения МНО ($\sigma = 0,012$).

При анализе полученных результатов было установлено, что у больных, которым было проведено пластическое закрытие септальной перфорации, хирургическое вмешательство вызвало выраженное местное воспаление, гиперкоагуляцию и появление микротромбов в сосудах мукоперихондриальных лоскутов. У пациентов 1-й группы о наличии в организме нерастворимых тромбов, состоящих из поперечносшитого фибрина, свидетельствовало стремительное повышение уровня D-димера в 1-е сутки после операции со значениями, превышающими референсные, в течение 13 дней. Длительное увеличение концентрации фибриногена у пациентов 1-й группы, так же как и повышение уровня СРБ и D-димера, свидетельствует о наличии воспалительно-гиперкоагуляционного процесса, приводящего к тромбообразованию. Так как в группах сравнения указанное явление отсутствовало, выявленный феномен косвенно отражает патофизиологический процесс в перемещенных мукоперихондриальных лоскутах, развивающийся вследствие операции и связанный, по-видимому, с особенностями кровоснабжения перегородки носа. Микротромбоз, возникающий локально в тканях перегородки носа и приводящий к ишемическому синдрому, несомненно, негативно влияет на заживление пластически восстановленного органа.

На основании полученных результатов нами разработан алгоритм профилактики послеоперационного микротромбирования в сосудах трансплантата у больных, перенесших пластическое закрытие перфора-

ции перегородки носа перемещенными мукоперихондриальными лоскутами. Неспецифическая профилактика заключается в следующем: использование щадящих методов хирургического вмешательства, рациональной фиксации тканей при помощи хирургических швов, исключение внутриносовой компрессионной травмы (бестампонное ведение раннего послеоперационного периода или применение щадящих методов тампонады) и экранирование зоны хирургического вмешательства септальными стентами. За основу специфической профилактики нами принят “золотой стандарт” превентивных мер борьбы с послеоперационным венозным тромбозом в общей хирургии, травматологии, онкологии и гинекологии. Профилактика тромбообразования проводится на разных этапах хирургического лечения. При этом использование препаратов, тем или иным образом препятствующих формированию нерастворимых тромбов, всегда сопряжено с высоким риском геморрагических осложнений. Способность удержать баланс между полезными и побочными эффектами антитромботических препаратов зависит преимущественно от искусства врача, его умения управлять действием этих лекарственных средств. В многочисленных исследованиях была показана эффективность и безопасность применения **низкомолекулярных гепаринов** (НМГ) и синтетических пентасахаридов для профилактики послеоперационного венозного тромбоза. Низкомолекулярные гепарины обладают выраженной антитромботической активностью и в отличие от нефракционированного (высокомолекулярного) гепарина лишены таких побочных эффектов, как высокий риск геморрагических осложнений, гепариновой тромбоцитопении и остеопороза. Низкомолекулярные гепарины не обладают антитромбиновым

свойством и, следовательно, не вызывают гипокоагуляции. Противотромботический эффект НМГ в основном зависит от его влияния на фактор Ха. В нашей стране среди НМГ чаще всего используют надропарин (фраксипарин), далтепарин (фрагмин) и эноксапарин (клексан). Сферы применения этих препаратов в настоящее время четко очерчены. Высокая биодоступность НМГ определяет возможность введения профилактических доз препарата в течение 7–10 дней (1–2 раза в сутки) без какого-либо лабораторного контроля. Специфическая терапия может быть дополнена приемом дезагрегантов (пентоксифиллин или курантил), которые рекомендуется назначать после прекращения введения НМГ профилактическим курсом не менее 3–4 нед.

С профилактической целью нами была применена терапия НМГ у 6 пациентов с септальными перфорациями. Так как, по нашим данным, у этого контингента больных имеется высокий риск развития послеоперационных микротромбозов, мы применили максимально допустимую профилактическую дозу эноксапарина — 40 мг (4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл) 1 раз в сутки. Препарат вводили подкожно за 2 ч до операции с дальнейшим введением в течение 10 дней. Нами не отмечено повышенной кровоточивости тканей как во время операции, так и на дальнейших этапах лечения.

Таким образом, феномен повышения уровня D-димера у пациентов в ранние сроки после хирургического закрытия перфорации перегородки носа свидетельствует о развитии микротромбозов в сосудах мукоперихондриальных/мукопериостальных лоскутов и требует специфической медикаментозной профилактики с помощью НМГ.

С рекомендуемой литературой вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru

Fibrinolytic Biomarker and Closure of Nasal Septal Defects

N.L. Kunelskaya, G.U. Tsarapkin, O.V. Margolin, M.E. Artemiev, M.U. Polyayeva, E.V. Gorovaya, and S.A. Vasiliev

The study was aimed to analyze clinical, biochemical, and coagulation parameters of 104 patients after ENT surgery. The study showed that D-dimer reflected postoperative thrombosis of vessels of mukoperichondrial/mukopериostal flaps after closure of nasal septal defects.

Key words: septoplasty, thrombosis, D-dimer, C-reactive protein, nasal septal defect, low-molecular-weight heparin.