

Профилактическое назначение низкомолекулярных гепаринов в предоперационном и послеоперационном периоде у больных при высокой ампутации нижних конечностей

✎ В.В. Кузьмин, Н.А. Царегородцева, Л.Н. Юрченко

*Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург
Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург*

Сердечно-сосудистые заболевания являются главной причиной инвалидизации и смертности взрослого населения в индустриально развитых странах. В основе их патогенеза у лиц пожилого возраста лежит атеросклеротическое поражение сосудистой стенки. В настоящее время не вызывает сомнения взаимосвязь атеросклероза и нарушений свертываемости крови: тромбоз является не только следствием атеросклероза, но и активным участником его развития и прогрессирования. Именно тромбозы, а не стенозы артерий служат главной причиной инфарктов миокарда и инсультов и являются главным фактором, ответственным за смертность при атеросклерозе. Нарушения свертываемости крови, в частности развитие гиперкоагуляции, играют существенную роль в прогрессировании атеросклеротического процесса и развитии его осложнений. У больных с распространенным атеросклерозом отмечено увеличение содержания фибриногена и фибринообразования, активация тромбоцитов и фибринолиза.

Хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей составляют 3% среди болезней кровообращения, ежегодно регистрируемых в амбулаторных условиях, при этом около 80–90% приходится на долю **облитерирующего ате-**

росклероза нижних конечностей. Тромботические осложнения (острый инфаркт миокарда, ишемический инсульт, тромбоз легочной артерии) являются одной из основных причин смерти у больных после реконструктивных операций на артериальных сосудах нижних конечностей, а также после высокой ампутации нижней конечности. Риск тромботических осложнений после реконструктивных операций на сосудах и операций на органах брюшной полости значительно снижается при профилактическом применении подкожных инъекций **низкомолекулярного гепарина** (НМГ) или постоянной внутривенной инфузии нефракционированного гепарина.

Целью работы стало изучение состояния системы гемостаза у больных с тяжелой формой атеросклеротического поражения сосудов нижних конечностей с исходом в гангрену и оценка эффективности профилактического назначения НМГ (Фраксипарина) в пред- и послеоперационном периодах.

Материал и методы

Проспективное рандомизированное контролируемое исследование проведено у 36 пациентов (30 мужчин и 6 женщин) в возрасте от 52 до 86 лет (в среднем 67,6 ±

Результаты исследований

$\pm 9,2$ года) с **критической ишемией нижних конечностей** (КИНК). В связи с прогрессированием КИНК с исходом в гангрену больным была проведена операция ампутации нижней конечности на уровне бедра.

Больные были разделены на две группы по 18 человек, сопоставимые по тяжести состояния и сопутствующей патологии. В **группе НМГ** пациенты получали Фраксипарин в профилактической дозе 0,3 мл (2850 МЕ) подкожно накануне вечером перед операцией и ежедневно в послеоперационном периоде в течение 5–7 дней, в **группе сравнения** больные антикоагулянты не получали. В обеих группах больные в пред- и послеоперационном периоде получали метаболическую, антибактериальную, дезинтоксикационную инфузионную терапию, нестероидные противовоспалительные препараты и наркотические анальгетики. **Группа контроля** (госпитальный контроль) состояла из 25 человек в возрасте $67,8 \pm 5,5$ лет без клинических признаков хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей.

Для лабораторного контроля антикоагулянтной терапии в динамике изучали наиболее информативные показатели системы гемостаза, отражающие основные этапы свертывания. Исследование гемостаза проводили утром до операции, на 2-е и 5-е сутки послеоперационного периода. Функциональная активность тромбоцитов оценивалась с помощью гемолизат-агрегационного теста. Определение антитромбина III, фибриногена, тромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и протромбинового времени проводили клотинговым методом с использованием автоматического анализатора. Фибринолитическая активность исследовалась методом стимуляции лизиса эуглобулинов при активации каолином. Определение количества растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) проводилось ортофенантролиновым тестом.

Результаты и их обсуждение

Как видно из таблицы, у больных с КИНК (группа сравнения и группа НМГ) до начала операции наблюдается гиперкоагуляция с гиперфибриногенемией, что подтверждается достоверным снижением по сравнению с контрольной группой АЧТВ (на 15,1 и 10,6% соответственно) и увеличением уровня фибриногена (на 40,9 и 37%). Одновременно у больных с КИНК по сравнению с контрольной группой отмечено снижение фибринолитической активности крови с увеличением образования продуктов деградации фибрина. Это подтверждается увеличением времени эуглобулинового лизиса (на 54,7 и 60,8%) и увеличением в крови содержания циркулирующих РФМК (на 40,4 и 41,6%). Тромбиновое и протромбиновое время, протромбиновый индекс, количество тромбоцитов в крови и их индуцированная адгезия между обследованными группами достоверно не различались. Полученные лабораторные данные свидетельствуют о значительных нарушениях гемостаза с развитием **хронического синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания** (ДВС) в стадии субкомпенсации у больных с тяжелой формой КИНК.

НМГ в большинстве случаев проявляют антитромботическую активность при достоверно меньшей по сравнению с нефракционированным гепарином выраженности геморрагических осложнений и других нежелательных эффектов. Нами не было выявлено достоверных изменений коагуляционных параметров свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем крови в динамике у пациентов, получающих профилактические дозы Фраксипарина (см. таблицу). Также во время исследования отсутствовали достоверные различия при сравнении параметров коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза у групп пациентов, получавших и не получавших Фраксипарин. Отсутствие различий в изучавшихся коагуляционных тестах

Показатели гемостаза у больных с КИНК и в контрольной группе

Показатели	Контрольная группа	до операции		Больные с КИНК 2-е сутки после операции		5-е сутки после операции	
		группа сравнения	группа НМГ	группа сравнения	группа НМГ	группа сравнения	группа НМГ
АЧТВ, с	39,8 ± 2,9	33,8 ± 3,2*	35,6 ± 2,9*	33,4 ± 2,9*	35,4 ± 3,1*	34,3 ± 2,8*	35,4 ± 3,3*
Тромбиновое время, с	16,6 ± 1,3	15,5 ± 2,8	16,3 ± 2,8	16,5 ± 3,2	16,6 ± 2,8	16,3 ± 3,0	17,5 ± 3,5
Протромбиновое время, с	13,4 ± 1,3	13,6 ± 1,4	13,9 ± 1,4	14,0 ± 1,3	13,9 ± 1,8	13,5 ± 1,3	14,0 ± 1,2
Протромбиновый индекс, %	95,1 ± 6,5	97,3 ± 4,4	97,1 ± 8,8	95,1 ± 7,1	97,8 ± 9,5	96,9 ± 7,7	95,9 ± 7,1
МНО, ед.	1,07 ± 0,10	1,04 ± 0,07	1,03 ± 0,12	1,08 ± 0,12	1,03 ± 0,15	1,05 ± 0,15	1,05 ± 0,10
Время эуглобулинового лизиса, мин	23,3 ± 11,9	50,9 ± 14,2*	59,3 ± 22,4*	56,5 ± 11,9*	57,2 ± 19,5*	61,9 ± 22,7*	56,4 ± 21,2*
Фибриноген, г	2,9 ± 0,6	4,9 ± 1,7*	4,6 ± 1,5*	5,0 ± 1,4*	4,3 ± 1,2*	4,9 ± 1,5*	4,4 ± 1,1*
Антитромбин III, %	93,4 ± 12,7	95,6 ± 18,4	102,7 ± 16,2	91,6 ± 25,7	89,8 ± 19,3	99,8 ± 17,7	94,4 ± 19,7
РФМК, мкг/мл	6,9 ± 1,1	9,9 ± 2,6*	10,1 ± 2,2*	10,6 ± 1,9*	10,0 ± 2,2*	11,0 ± 2,2*	10,4 ± 2,4*
Число тромбоцитов, ×10 ⁹ /л	174 ± 25	167 ± 41	181 ± 39	194 ± 36	170 ± 40	192 ± 41	172 ± 34
Гемолизат-агрегационный тест, с	16,7 ± 2,7	15,9 ± 2,2	16,2 ± 3,0	17,0 ± 2,2	16,1 ± 2,7	16,9 ± 3,7	16,0 ± 2,8

* Различия с контрольной группой достоверны, $p < 0,001$.

объясняется фармакодинамикой Фраксипарина, который не обладает антитромбиновыми свойствами. Следует отметить, что антитромботический эффект НМГ долго связывали исключительно с ингибированием активированного фактора X (анти-Xa-активностью), пока не выяснилось, что только 30% активности НМГ осуществляется через антитромбин III. Остальные 70% активности НМГ опосредуются через другие эффекты: высвобождение ингибитора внешнего пути свертывания, взаимодействие с гепарин-кофактором II, ингибирование прокоагулянтного действия лейкоцитов, активацию фибринолиза, воздействие на эндотелий с высвобождением из антиагрегантных субстанций (простациклин).

За время наблюдения в группе НМГ (Фраксипарина) отсутствовали послеопе-

рационные тромботические и геморрагические осложнения. В группе сравнения у 3 пациентов наблюдались тромботические осложнения: 2 случая ишемического инсульта (на 4-е и 7-е сутки) и тромбоэмболия легочной артерии (6-е сутки).

В обеих группах погибло по 2 пациента. Причиной **летальных исходов** в группе НМГ были послеоперационные инфекционные осложнения: послеоперационный анаэробный неклостридиальный сепсис (смерть на 4-е сутки) и вентилятор-ассоциированная пневмония (10-е сутки). В группе сравнения причиной летальных исходов были ишемический инсульт (смерть на 8-е сутки) и массивная тромбоэмболия легочной артерии (6-е сутки).

Во время исследования не было зафиксировано **геморрагических осложнений** как в

Результаты исследований

группе пациентов, не получавших прямых антикоагулянтов, так и в группе Фраксипарина. Однако на этапе отработки схемы профилактического назначения НМГ хирургами была отмечена повышенная кровоточивость в ране при ампутации конечности, когда прямые антикоагулянты назначали за 2 ч до операции. Поэтому во время исследования профилактическую дозу НМГ стали назначать за 10–12 ч до операции.

Хотя лабораторные гемостазиологические параметры у больных с КИНК значительно не различались между группой НМГ и группой сравнения, следует обратить внимание на высокую частоту тромботических осложнений в раннем послеоперационном периоде у пациентов, которым не назначались антикоагулянты, и отсутствие таких осложнений в группе, получавшей профилактические дозы Фраксипарина. На 5-е сутки после операции нормализации в системе свертывания крови не наблюдалось, так как сохранялись укороченные АЧТВ и время лизиса сгустка, высокие концентрации фибриногена и РФМК в крови. Это создавало условия для развития тромботических осложнений даже при относительно стабильном течении послеоперационного периода. Поэтому важным остается вопрос о длительности назначения профилактической дозы прямых антикоагулянтов, а также возможности дальнейшего использования непрямых антикоагулянтов для коррекции гемостаза у этих больных в позднем послеоперационном периоде в стационаре и амбулаторно.

Таким образом, применение антикоагулянтной терапии у пациентов с тяжелой формой ишемии нижних конечностей, протекающей на фоне хронического ДВС-синдрома в стадии субкомпенсации, позволяет предупредить тромботические и тромбоэмболические осложнения и тем самым сни-

зить заболеваемость и летальность в раннем послеоперационном периоде.

Рекомендуемая литература

- Береснев А.В., Сипливый В.А., Губский К.А. Осложнения и летальность после ампутации конечности по поводу атеросклеротической гангрены // Клиническая хирургия. 1987. № 7. С. 13–15.
- Гавриленко А.В., Скрылев С.И. Хирургическое лечение больных с критической ишемией нижних конечностей при поражениях артерий бедренно-подколенно-берцового сегмента // Хирургия. 2004. № 8. С. 22–26.
- Кохан Е.П., Пинчук О.В. Диагностика и лечение хронической критической ишемии нижних конечностей // Военно-медицинский журн. 1995. № 10. С. 24–27.
- Кошкин В.М., Стойко Ю.М. Стратегия и тактика консервативной терапии больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей // Ангиология и сосудистая хирургия. 2005. Т. 11. № 1. С. 132–135.
- Крашутский В.В. ДВС-синдром в клинической практике // Клиническая медицина. 1998. № 3. С. 8–14.
- Овечкин А.М., Люосев С.В. Тромбоэмболические осложнения в интенсивной терапии и хирургии: способы решения проблемы. Аналитический обзор // Анестезиология и реаниматология. 2004. № 1. С. 74–78.
- Савельев В.С., Кошкин В.М., Каралкин А.В. и др. Критическая ишемия нижних конечностей: определения понятия и гемодинамическая характеристика // Ангиология и сосудистая хирургия. 1996. № 3. С. 84–90.
- Стенка сосудов в атеро- и тромбогенезе / Под ред. Чазова Е.И., Смирнова В.Н. М., 1983.
- Чазов Е.И. Взгляд из прошлого в будущее // Тер. архив. 2004. Т. 76. № 6. С. 8–15.
- Cuillot F. Atherothrombosis as a marker for disseminated atherosclerosis and a predictor of further ischemic events // Eur. Heart J. 1999. № 1. P. 14–26.
- Mydre H., Witso E. What is the clot critical limb ischemia? // J. Critical Ischemia. 1995. V. 5. № 2. P. 83–87.