

А.Ф. МИНОВ, А.М. ДЗЯДЗЬКО, А.Е. ЩЕРБА, О.О. РУММО

ВЛИЯНИЕ ТАКТИКИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА НА ИНТРАОПЕРАЦИОННУЮ ПОТРЕБНОСТЬ В ТРАНСФУЗИИ КОМПОНЕНТОВ КРОВИ И ТЕЧЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

РНПЦ «Трансплантации органов и тканей»,
УЗ «9-я городская клиническая больница г. Минска»,
Республика Беларусь

Цель. Сравнить эффективность интенсивной терапии нарушений гемостаза, основанной на данных тромбоэластометрии, с эффективностью интенсивной терапии нарушений гемостаза по результатам стандартных коагуляционных тестов.

Материал и методы. В исследование включены 70 пациентов, которым выполнялась трансплантация печени. Пациенты были рандомизированы на две группы. В исследуемую группу вошли 35 пациентов, которым интенсивная терапия нарушений гемостаза проводилась на основании анализа данных тромбоэластометрии, в контрольную группу – 35 пациентов, у которых коррекция нарушений гемостаза основывалась на результатах стандартных коагуляционных тестов.

Результаты. Проведение интенсивной терапии геморрагического синдрома, основанной на данных тромбоэластометрии, позволило уменьшить объем кровопотери с 1800 (1300-2000) мл до 1200 (1000-1700) мл и потребность в трансфузии эритроцитной массы (ЭМ) и свежзамороженной плазмы (СЗП) с 1447 (920-2120) мл и с 2600 (2000-3400) мл до 1056 (692-1286) мл и 500 (0-1200) мл соответственно. Уменьшение количества трансфузий компонентов крови привело к снижению частоты развития острого почечного повреждения (с 88,6% до 65,7%) и сокращению продолжительности лечения в условиях отделения реанимации (с 6 до 5 суток) и в стационаре (с 18 до 16 суток).

Заключение. Проведенное исследование подтвердило высокую эффективность интенсивной терапии нарушений гемостаза, основанной на данных тромбоэластометрии, по сравнению с интенсивной терапией нарушений гемостаза по результатам стандартных коагуляционных тестов.

Ключевые слова: трансплантация печени, кровопотеря, тромбоэластометрия

Objectives. To compare the efficiency of intensive therapy of hemostatic disorders based on thromboelastometric data with the efficiency of intensive therapy of hemostatic disorders according to standard coagulation tests results.

Methods. 70 patients who underwent liver transplantation were enrolled in the study. Patients were randomized into two groups. The study group comprised of 35 patients to whom hemostatic abnormalities were corrected according to the thromboelastometric data, the control group comprised of 35 patients to whom hemostatic abnormalities were corrected according to standard coagulation tests results.

Results. Intensive therapy of hemorrhagic syndrome based on thromboelastometric data permits to reduce the blood loss from 1800 (1300-2000) ml to 1200 (1000-1700) ml and the amount of transfusions of RBC and FFP from 1447 (920-2120) ml and 2600 (2000-3400) ml to 1056 (692-1286) ml and 500 (0-1200) ml, respectively. Reduction of blood transfusions has led to decrease of the incidence of acute kidney injuries (from 88,6% to 65,7%) and shortening of the length of stay in intensive care units (from 6 to 5 days) and in the hospital (from 18 to 16 days).

Conclusions. The study confirmed the high efficiency of intensive therapy of hemostasis disorders based on thromboelastometric data compared with intensive therapy of hemostasis disorders based on the results of standard coagulation tests.

Keywords: liver transplantation, blood loss, thromboelastometry

Novosti Khirurgii. 2013 May-Jun; Vol 21 (3): 69-78

Influence of the tactics of intensive therapy of hemostatic disorders on intraoperative blood transfusion requirements and course of postoperative period following liver transplantation

A.F. Minou, A.M. Dzyadzko, A.E. Shcherba, O.O. Rumo

Введение

Ортопеченная трансплантация печени (ОТП) является единственным радикальным и относительно безопасным методом лечения заболеваний печени в их конечной стадии. Несмотря на совершенствование хирургиче-

ской техники и анестезиологического обеспечения, данное оперативное вмешательство часто сопровождается значительной кровопотерей и большой потребностью в трансфузии компонентов крови [1]. В недавних исследованиях было показано, что объем переливания компонентов крови является независи-

мым фактором, влияющим на выживаемость трансплантата и реципиента, а также частоту неблагоприятных исходов [2]. Оптимальная коррекция нарушений гемостаза в периоперационном периоде до сих пор остается одной из важнейших и нерешенных задач в анестезиологическом обеспечении ОТП. В последнее время были приведены убедительные доказательства того, что нарушения гемостаза при заболеваниях печени затрагивают прокоагулянтную и антикоагулянтную системы. При этом сохраняется определенный баланс между ними, который легко может быть смещен в сторону гипо- или гиперкоагуляции [3]. С целью диагностики нарушений свертывающей системы в большинстве клиник используются стандартные коагуляционные тесты: определяется протромбиновое время (ПВ) или международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), содержание фибриногена в плазме [4]. Эти тесты отражают изменения только в прокоагулянтном звене, и по ним невозможно судить о сложных комплексных изменениях гемостаза, которые имеются у пациентов с заболеваниями печени. Как следствие, интенсивная терапия нарушений коагуляции по результатам стандартных тестов не является оптимальной. Современные методы прикроватного мониторинга свертывающей системы, основанные на изучении вязкоэластических свойств цельной крови (тромбоэластография, тромбоэластометрия) лишены целого ряда существенных недостатков, присущих стандартным тестам, и позволяют дифференцировать причины повышенной кровоточивости [5]. Исходя из этого, коррекция нарушений коагуляции, основанная на этих методах диагностики, является более рациональной.

Целью настоящей работы явилось сравнение эффективности интенсивной терапии нарушений гемостаза, основанной на данных тромбоэластометрии, с эффективностью интенсивной терапии нарушений гемостаза по результатам стандартных коагуляционных тестов.

Материал и методы

С января 2010 года все пациенты, которым выполнялась трансплантация печени на базе УЗ «9-я городская клиническая больница г. Минска», оценивались на возможность включения в проспективное рандомизированное исследование. Планировалось набрать в исследование 70 реципиентов печени (по 35

в каждую группу). Критериями исключения были: возраст менее 18 лет, ретрансплантация печени, симультанная трансплантация печени и почки. С января 2010 года по апрель 2012 года трансплантация печени была выполнена 84 пациентам, из которых 14 не были включены в исследование согласно критериям исключения: 12 пациентов были младше 18 лет, 1 пациенту выполнялась ретрансплантация печени и 1 пациенту проведена симультанная трансплантация печени и почки. Включенные в исследование 70 реципиентов печени, непосредственно перед операцией были рандомизированы на две группы. В исследуемую группу (группа 1) вошли 35 пациентов, которым интенсивная терапия нарушений гемостаза проводилась на основании анализа данных тромбоэластометрии, в контрольную группу (группа 2) вошли 35 пациентов, у которых коррекция нарушений гемостаза основывалась на результатах стандартных коагуляционных тестов. Последовательность рандомизации была сгенерирована компьютером и сокрыта последовательно пронумерованными непрозрачными запечатанными конвертами.

Всем пациентам проводилась сбалансированная общая эндотрахеальная анестезия в кислородно-воздушной смеси с севофлюраном с потоком свежего газа 1 л/мин и постоянным внутривенным введением фентанила в дозе 3-5 мкг/кг/час. Для поддержания миорелаксации применялся атракурия бесилат (тракриум) в виде болюсного введения по требованию. Искусственная вентиляция легких осуществлялась аппаратом Primus (Dräger, Германия) в режиме по давлению с положительным давлением в конце выдоха (ПДКВ) 5 см водного столба. Для динамического мониторинга использовался монитор IntelliVueMP70 (Philips, Нидерланды), при этом регистрировались следующие параметры: артериальное давление и ЦВД, измеряемые инвазивным способом, частота сердечных сокращений, пульсоксиметрия, температура в нижней трети пищевода, электрокардиография во втором стандартном отведении. Среднее артериальное давление поддерживалось не ниже 70 мм рт. ст. на этапе гепатэктомии и после реперфузии, и выше 60 мм рт. ст. – в агепатическом периоде. Это потребовало применения вазопрессорной поддержки (постоянной инфузии норадреналина в дозе 0,05-0,15 мкг/кг/мин) у всех пациентов. Уровень глубины анестезии определялся при помощи BIS-мониторинга, при этом биспектральный индекс поддерживался на уровне 40-50. Во время операции ежедневно

проводился забор проб артериальной крови для анализа газов крови и кислотно-основного состояния (ABL800 FLEX, Radiometer, Дания), уровня гемоглобина и количества тромбоцитов, исследования системы гемостаза. Забор проб крови для определения концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и α -ФНО) выполнялся перед разрезом кожи, в конце операции, на 1-е, 3-и и 7-е сутки после операции. Основу инфузионной терапии составляли коллоидные растворы, кристаллоидные растворы использовались только для восполнения потерь жидкости с диурезом и перспирацией. Коррекция нарушений свертывающей системы основывалась на данных коагулограммы (ACL 1000 ElitePro, Instrumental Laboratories, США) или компьютерной тромбоэластометрии (ROTEM, TEM Innovations GmbH, Германия). В исследуемой группе интенсивная терапия геморрагического синдрома основывалась на предложенном нами алгоритме [6]: трансфузия свежезамороженной плазмы (СЗП) проводилась при времени свертывания в тесте EXTEM более 90 секунд или времени свертывания в тесте INTEM более 300 секунд, криопреципитат вводился при амплитуде плотности сгустка на 10-й минуте в тесте FIBTEM менее 10 мм, а тромбоконцентрат использовался для коррекции дефицита тромбоцитов при одновременном увеличении времени образования сгустка в тестах EXTEM и INTEM более 300 секунд. В контрольной группе интенсивная терапия нарушений гемостаза основывалась на результатах стандартных коагуляционных тестов: трансфузия СЗП проводилась при международном нормализованном отношении (МНО) более 2 или соотношении активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) пациента к контролю более 1,5, криопреципитат вводился для восполнения дефицита фибриногена при его уровне в плазме менее 1,5 г/л, тромбоконцентрат использовался для коррекции тромбоцитопении при снижении количества тромбоцитов в общем анализе крови ниже 50×10^9 /л. Трансфузия эритроцитной массы (ЭМ) в обеих группах проводилась при снижении уровня гемоглобина ниже 80 г/л. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась на основании плазменной концентрации цистатина С [7]. Ранняя дисфункция трансплантата (РДТ) диагностировалась при наличии одного из следующих критериев: повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) более 2000 МЕ/л в первые 7 суток после операции; МНО

на 7-е сутки после операции более 1,6; билирубин на 7-е сутки после операции более 170 мкмоль/л [8]. Первичными конечными точками исследования явились объем интраоперационной кровопотери и потребность в трансфузии СЗП и ЭМ, вторичными конечными точками были продолжительность лечения в отделении интенсивной терапии и реанимации (ОИТР) и в стационаре.

Всем пациентам трансплантация печени выполнялась по «классической» методике: без сохранения ретропеченочного отдела нижней полой вены реципиента с наложением кава-кавальных анастомозов между соответствующими (над- и подпеченочными) участками нижней полой вены донора и реципиента. Длительность операции в среднем составила 458 ± 74 мин, в том числе этапа гепатэктомии – 226 ± 52 мин, и не имела существенных различий в сравниваемых группах. Вся излившаяся в брюшную полость кровь, а также кровь, отжатая из использованных салфеток, собиралась и отмывалась с помощью аппарата селл-сейвер С.А.Т.С. (Fresenius HemoCare, Германия) в режиме High Quality Wash. Объем интраоперационной кровопотери определялся по формуле: $V_{кр} = (Ht_1 : Ht_2) \times V_{реинф}$, где $V_{кр}$ – это объем кровопотери, Ht_1 – гематокрит отмытых эритроцитов, Ht_2 – гематокрит на момент кровопотери, $V_{реинф}$ – объем отмытых эритроцитов.

Статистический анализ. В 2009 году в нашей больнице средний объем интраоперационной кровопотери при выполнении трансплантации печени составил 1964 ± 769 мл, а средний объем трансфузии СЗП и ЭМ – 3210 ± 1212 мл и 1584 ± 635 мл соответственно. Мы предположили, что уменьшение кровопотери и потребности в компонентах крови на 33% может считаться клинически значимым. Для расчета необходимого минимального количества пациентов для включения в каждую группу использовались следующие данные: предполагаемый средний объем кровопотери в контрольной группе – 1964 мл, стандартное отклонение – 769 мл, предполагаемый объем кровопотери в исследуемой группе – 1314 мл (снижение на 33% по отношению к контрольной группе), мощность анализа 90% и уровень статистической значимости $p=0,05$. Исходя из этих данных, количество пациентов в каждой группе должно было быть не менее 32 человек. Для проверки гипотезы о нормальности распределения количественного признака использовался W-тест Шапиро-Уилка. Параметрические данные представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение,

непараметрические — в виде медианы с указанием в скобках межквартильного интервала. Для выявления различий между группами по количественному признаку применялся непараметрический критерий Манна-Уитни. Для сравнения двух групп по качественному признаку использовался двухсторонний вариант точного критерия Фишера. Для оценки взаимосвязи между двумя признаками использовался корреляционный анализ Спирмена. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты и обсуждение

Всего в исследование было включено 70 пациентов, по 35 человек в каждую группу — исследуемую (группа 1) и контрольную (группа 2). Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту пациентов, по степени тяжести заболевания печени, оцениваемой в баллах по шкале MELD [9] (таблица 1).

Результаты предоперационных лабораторных тестов исследования системы гемостаза выявили умеренную гипокоагуляцию: удлинение АЧТВ, увеличение МНО, дефицит фибриногена, снижение активности факторов свертывания и антитромбина III, тромбоцитопению. Эти изменения не имели существенных различий в сравниваемых группах (таблица 2).

Исходя из критерия разделения пациентов по группам, у всех пациентов исследуе-

мой группы интенсивная терапия нарушений гемостаза проводилась на основании анализа данных тромбоэластометрии, а в контрольной группе — по результатам стандартных коагуляционных тестов. Стратегия рестриктивной инфузионной терапии с поддержанием ЦВД на уровне ниже 9 мм рт. ст. на этапе гепатэктомии использовалась в обеих группах. Основу инфузионной терапии составляли коллоидные растворы, кристаллоидные растворы использовались только для восполнения потерь жидкости с диурезом и перспирацией. Количество введенных коллоидных растворов, раствора альбумина, растворов кристаллоидов в группе 1 и группе 2 существенно не различалось. Диурез за время операции был сопоставим в обеих группах: 1265 мл (740-1600 мл) и 1040 мл (750-1475 мл) соответственно. Общий объем инфузионной терапии и баланс жидкости были значительно больше в контрольной группе — 7787 мл (межквартильный интервал 6674-9321 мл) и 3327 мл (межквартильный интервал 1695-4980 мл) по сравнению с исследуемой группой — 5320 мл (межквартильный интервал 4690-6620 мл) и 1510 мл (межквартильный интервал 135-2940 мл) соответственно (таблица 3). Эта разница была обусловлена большей потребностью в компонентах крови среди пациентов контрольной группы: в группе 2 объем трансфузии СЗП составил 2600 мл (межквартильный интервал 2000-3400 мл), а ЭМ — 1447 мл (межквартильный интервал 92-2120 мл); в группе 1 — 500 мл СЗП (межквартильный интервал 0-1200 мл) и 1056 мл ЭМ (межквартильный интервал 692-1286 мл).

Таблица 1

Характеристика пациентов (Ме (LQ-UQ))

Параметр	Группа 1	Группа 2	P
Возраст, годы	44 (32-51)	50 (31-55)	0,215
Пол, м/ж	19/16	20/15	1,000
MELD, баллы	18 (14-28)	18 (14-24)	0,601

Примечание: MELD — шкала оценки тяжести поражения печени.

Таблица 2

Данные предоперационного исследования системы гемостаза (Ме (LQ-UQ))

Параметр	Группа 1	Группа 2	P
АЧТВ, сек	36,9 (31,5-44,3)	39,4 (35,2-46,5)	0,233
МНО	1,73 (1,36-2,14)	1,89 (1,57-2,30)	0,481
Тромбоциты, $10^9/л$	110 (64-254)	76 (54-130)	0,075
Фибриноген, г/л	1,98 (1,37-2,64)	1,92 (1,30-2,36)	0,275
Фактор II, %	55 (40-69)	57 (44-69)	0,624
Фактор V, %	49 (42-72)	49 (40-69)	0,816
Фактор VII, %	46 (23-66)	40 (31-72)	0,917
Фактор X, %	60 (43-71)	63 (52-78)	0,448
Антитромбин III, %	63 (43-81)	49 (34-81)	0,391

Таблица 3

Характеристика инфузионной терапии (Ме (LQ-UQ))

Параметр	Группа 1	Группа 2	P
ЦВД на этапе гепатэктомии, мм рт. ст.	6 (4-8)	6 (4-8)	0,819
Коллоиды, мл	2000 (1500-3000)	2000 (1500-2500)	0,614
Кристаллоиды, мл	710 (500-900)	800 (600-1050)	0,121
Альбумин, мл	500 (400-700)	500 (300-700)	0,401
ЭМ, мл	1056 (692-1286)	1447 (920-2120)	0,004
СЗП, мл	500 (0-1200)	2600(2000-3400)	< 0,001
Криопреципитат, мл	500 (250-750)	500 (200-750)	0,851
Тромбоконцентрат, мл	0 (0-0)	0 (0-200)	0,096
Общий объем, мл	5320 (4690-6620)	7787 (6674-9321)	< 0,001
Баланс жидкости, мл	1510 (135-2940)	3327 (1695-4980)	0,004
Диурез, мл	1265 (740-1600)	1040 (750-1475)	0,660
Кровопотеря, мл	1200 (1000-1700)	1800 (1300-3200)	0,003

Примечание: ЦВД – центральное венозное давление; ЭМ – эритроцитная масса; СЗП – свежзамороженная плазма.

Несмотря на то, что степень выраженности гипокоагуляции до операции была одинакова в обеих группах, а в контрольной группе использовалось большее количество СЗП. Это не привело к снижению кровопотери в этой группе. Наоборот, кровопотеря в ней была значительно больше – 1800 мл (межквартильный интервал 1300-3200 мл) по сравнению с исследуемой группой – 1200 мл (межквартильный интервал 1000-1700 мл) (таблица 3). Это подтверждает тот факт, что стандартные коагуляционные тесты позволяют оценивать только прокоагулянтное звено системы гемостаза. Они не отражают в полной мере те нарушения коагуляции, которые имеются у пациентов с циррозом печени: изменения в про- и антикоагулянтной, фибринолитической системах. Как следствие, интенсивная терапия геморрагического синдрома на основании результатов стандартных коагуляционных тестов не является рациональной и оптимальной. Такой подход ведет к необоснованному применению СЗП с целью коррекции дефицита факторов свертывания (восстановления прокоагулянтного потенциала), в то время, как система гемостаза находится в равновесном состоянии за счет одновременного дефицита как факторов свертывания, так и естественных антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов С и S). Более того, нерациональная инфузионно-трансфузионная терапия приводит к большей волемической нагрузке и эффекту разведения – снижается уровень гемоглобина. Это тре-

бует дополнительного назначения эритроцитной массы для поддержания гемоглобина на нижней границе (в нашем исследовании – 80 г/л), что влечет за собой еще большее увеличение объема вводимой жидкости. Несмотря на то, что уровень гемоглобина до операции был незначительно выше у пациентов контрольной группы, и этим пациентам потребовалась трансфузия большего количества ЭМ, уровень гемоглобина в конце операции был статистически достоверно ниже, чем у пациентов исследуемой группы (таблица 4).

Влияние тактики интенсивной терапии геморрагического синдрома на функцию почек. В литературе имеются данные о негативном влиянии трансфузии эритроцитной массы на функцию почек и частоту развития острого повреждения почек (ОПП) в послеоперационном периоде [10]. Скорость клубочковой фильтрации в предоперационном периоде была сравнима в обеих группах – 70 (57-114) мл/мин/1,73м² в исследуемой группе и 85 (50-106) мл/мин/1,73м² в контрольной. В раннем послеоперационном периоде СКФ снижалась у всех пациентов, при этом минимальная СКФ в первые 7 дней после операции в группе 1 составила 32 (16-58) мл/мин/1,73м², в группе 2 – 32 (23-51) мл/мин/1,73м². Частота развития ОПП определялась на основании критериев RIFLE [11] и была статистически достоверно выше у пациентов контрольной группы (88,6%), чем у пациентов исследуемой группы (65,7%), однако потребность в мето-

Таблица 4

Уровень гемоглобина до и после операции (M±σ)

Параметр	Группа 1	Группа 2	P
Гемоглобин до операции, г/л	101,5±18,5	108,9±21,1	0,126
Гемоглобин в конце операции, г/л	98,5±11,5	89,0±11,4	<0,001

Таблица 5

Функция почек в пред- и послеоперационном периоде (Ме (LQ-UQ))

Параметр	Группа 1	Группа 2	P
ОПП, да/нет (%)	23/12 (65,7%)	31/4 (88,6%)	0,044
ПЗТ, да/нет (%)	6/29 (17,1%)	5/30 (14,3%)	1,000
СКФ ₀ , мл/мин/1,73м ²	70 (47-114)	85 (50-106)	0,288
СКФ ₇ , мл/мин/1,73м ²	32 (16-58)	32 (23-51)	0,605
СКФ ₃₀ , мл/мин/1,73м ²	83 (74-93)	69 (47-99)	0,048

Примечание: ОПП – острое повреждение почек; ПЗТ – почечная заместительная терапия; СКФ⁰ – скорость клубочковой фильтрации до операции; СКФ₇ – минимальная скорость клубочковой фильтрации в течение первых 7 дней после операции; СКФ₃₀ – скорость клубочковой фильтрации на 30-е сутки после операции.

дах почечной заместительной терапии была сопоставима в обеих группах (таблица 5).

В последующем функция почек у большинства пациентов улучшалась и на 30-е сутки после операции СКФ возвращалась к дооперационному уровню. Несмотря на то, что СКФ до операции была практически одинакова в обеих группах, СКФ на 30-е сутки в группе 1 была статистически достоверно выше, чем в группе 2, что, на наш взгляд, обусловлено более низкой частотой развития ОПП в исследуемой группе. Проведенный нами корреляционный анализ выявил умеренную взаимосвязь между частотой развития ОПП и трансфузией СЗП – коэффициент корреляции Спирмена $r_s=0,393$. Так, пациентам, у которых в послеоперационном периоде развилось ОПП, статистически достоверно было перелито большее количество СЗП, чем тем, у кого ОПП не развилось: 2020 мл (960 мл – 3060 мл) и 300 мл (0 мл – 1190 мл) соответственно, критерий Манна-Уитни $p=0,001$. Кроме того, неблагоприятное влияние трансфузии СЗП и ЭМ на функцию почек подтверждается тем фактом, что пациенты с исходно нормальной СКФ (СКФ₀>60 мл/мин/1,73м²), у которых на 30-е сутки после ОПП СКФ была меньше 60 мл/мин/1,73м², получили трансфузию большего количества компонентов крови, чем те, у кого СКФ на 30-е сутки была больше 60 мл/мин/1,73м² (таблица 6).

Влияние тактики интенсивной терапии геморрагического синдрома на течение послеоперационного периода. В послеоперационном периоде частота развития ранней дис-

функции трансплантата была приблизительно одинакова в обеих группах: в первой группе – 20,0% (7 из 35 пациентов), во второй группе – 25,7% (9 из 35 пациентов). Частота развития инфекционных осложнений, вызванных нозокомиальной флорой, в контрольной группе составила 14,3% (5 из 35), против 5,7% (2 из 35) в исследуемой, но эта разница была статистически недостоверна (двухсторонний вариант точного критерия Фишера, $p=0,428$). Корреляционный анализ выявил умеренную взаимосвязь между развитием бактериальных инфекционных осложнений и трансфузией ЭМ и СЗП: коэффициент корреляции Спирмена (r_s) был равен 0,478 для ЭМ и 0,355 для СЗП. Пациентам, которым интраоперационно потребовалось введение большего количества компонентов крови, ранний послеоперационный период осложнился развитием инфекционных осложнений (таблица 7). Кроме того, имелась прямая зависимость между кровопотерей и концентрацией провоспалительного цитокина ИЛ-6 на 7-е сутки после операции (ИЛ-6₇) ($r_s=0,494$), а также между потребностью в трансфузии ЭМ и уровнем ИЛ-6₇ ($r_s=0,463$). При этом концентрация ИЛ-6₇ была статистически достоверно выше в группе пациентов с инфекционными осложнениями.

Возникновение бактериальных инфекционных осложнений значительно увеличивало продолжительность лечения в ОИТР и в стационаре. Сроки лечения в ОИТР и в стационаре пациентов с нозокомиальной инфекцией составили 22 (6-3) суток и 30 (23-52) суток, а без них – 5 (5-7) суток и 16 (15-21) суток со-

Таблица 6

Влияние кровопотери и трансфузии компонентов крови на функцию почек у пациентов с исходно нормальной почечной функцией (Ме (LQ-UQ))

Параметр	СКФ ₃₀ ≥ 60мл/мин/1,73 м ²	СКФ ₃₀ < 60мл/мин/1,73 м ²	P
Кровопотеря, мл	1300 (1000-1900)	2900 (1575-3600)	0,014
ЭМ, мл	1070 (762-1595)	1865 (1407-2125)	0,024
СЗП, мл	1440 (0-2400)	2875 (2670-3420)	0,007

Примечание: ЭМ – эритроцитная масса; СЗП – свежезамороженная плазма; СКФ₃₀ – скорость клубочковой фильтрации на 30 сутки после операции.

Таблица 7

Кровопотеря, потребность в трансфузии компонентов крови и уровень ИЛ-6 на 7-е сутки после операции у пациентов с и без инфекционных осложнений (Ме (LQ-UQ))

Параметр	Пациенты с инфекционными осложнениями (N=7)	Пациенты без инфекционных осложнений (N=63)	P
Кровопотеря, мл	3200 (1900-4000)	1400 (1000-1800)	0,002
ЭМ, мл	2120 (1552-2390)	1112 (762-1560)	0,005
СЗП, мл	2920 (1900-4000)	1440 (0-2600)	0,014
ИЛ-6, пг/мл	45,7 (38,5-117,5)	30,6 (15,5-41,4)	0,018

Примечание: ЭМ – эритроцитная масса; СЗП – свежезамороженная плазма; ИЛ-6 – концентрация интерлейкина-6 на 7-е сутки после операции.

ответственно. На наш взгляд, более высокая частота развития инфекционных осложнений в контрольной группе по сравнению с исследуемой (14,3% против 5,7%) является одной из причин, объясняющих разницу в продолжительности лечения в ОИТР и в стационаре между пациентами этих групп (таблица 8).

Кроме того, на сроки лечения пациентов оказывало влияние и потребность в трансфузии компонентов крови (таблица 9).

Выполненное нами исследование является проспективным рандомизированным клиническим испытанием по изучению влияния тактики интенсивной терапии нарушений гемостаза при трансплантации печени на объем кровопотери и потребность в трансфузии компонентов крови. Проведенный анализ показал, что коррекция расстройств свертывающей системы на основании данных тромбоэластометрии, способствует уменьшению кровопотери и снижению потребности в трансфузии. Сходные результаты были получены в ретроспективных исследованиях с историческим контролем, выполненных в кардиохирургии [12], в висцеральной хирургии и трансплантации печени [13], у пациентов с сочетанной травмой [14]. К. Görlinger et al. [13] провели ретроспективный анализ влияния внедрения метода тромбоэласто-

метрии в клиническую практику на потребность в трансфузии компонентов крови в их госпитале при операциях на органах брюшной полости, в том числе при трансплантации печени. За 10 лет с момента начала использования тромбоэластометрии количество используемой ЭМ сократилось на 60%, СЗП на 89%, тромбоконцентрата на 58%, при этом увеличился расход концентрата фибриногена и концентрата факторов протромбинового комплекса – в 10 раз и 4 раза соответственно. Авторы не ставили цель и не изучали влияние нового подхода в интенсивной терапии геморрагического синдрома на течение послеоперационного периода, результаты и эффективность лечения.

На наш взгляд, имеется несколько причин, позволяющих объяснить столь значительную разницу в кровопотере и потребности в трансфузии ЭМ и СЗП между пациентами исследуемой и контрольной групп. Во-первых, стандартные коагуляционные тесты обладают рядом существенных недостатков, не позволяющих их использовать для своевременной дифференциальной диагностики причин гипокоагуляции. Одно из таких «слабых мест» – временной фактор: получение результата не ранее, чем через 45-60 минут от момента забора пробы крови, приводит к тому, что в

Таблица 8

Продолжительность лечения в ОИТР и в стационаре (Ме (LQ-UQ))

Параметр	Группа 1	Группа 2	P
Продолжительность лечения в ОИТР, сутки	5 (4-6)	6 (5-9)	0,018
Продолжительность лечения в стационаре, сутки	16 (14-21)	18 (16-28)	0,048

Примечание: ОИТР – отделение интенсивной терапии и реанимации.

Таблица 9

Коэффициент корреляции между продолжительностью лечения и потребностью в трансфузии компонентов крови

Параметр	Продолжительность лечения в ОИТР	Продолжительность лечения в стационаре
Кровопотеря	0,318*	0,239*
ЭМ	0,264*	0,268*
СЗП,	0,542*	0,367*
ТК	0,331*	0,252*

Примечание: * – $p < 0,05$. ОИТР – отделение интенсивной терапии и реанимации. ЭМ – эритроцитная масса, СЗП – свежезамороженная плазма, ТК – тромбоконцентрат.

большинстве случаев проводится эмпирическая заместительная терапия компонентами крови еще до получения результатов тестов. Следует также отметить, что стандартные коагуляционные тесты не могут в полной мере отражать патофизиологию нарушений гемостаза, так как выполняются в плазме, а не в цельной крови. Более того, эти тесты не позволяют оценить кинетику образования сгустка, судить о его плотности, активности фибринолитической системы, функциональной способности тромбоцитов [5]. В то же время, тромбозластометрия, являясь одним из методов прикроватного мониторинга системы гемостаза, основанного на изучении вязко-эластических свойств цельной крови, лишена всех выше перечисленных недостатков рутинных коагуляционных тестов и позволяет в короткие сроки дифференцировать основные причины геморрагического синдрома. Существенные различия между исследуемой и контрольной группами по кровопотере и потребности в компонентах крови обусловлены еще и тем, что рутинные тесты не позволяют изучить все звенья процесса свертывания крови. Так, нарушения гемостаза при заболеваниях печени затрагивают прокоагулянтную и антикоагулянтную системы, при этом сохраняется баланс между ними, который может быть смещен как в сторону гипокоагуляции, так и гиперкоагуляции. Стандартные тесты отражают же изменения только в прокоагулянтном звене, и по ним невозможно оценить равновесие в системе гемостаза. Как следствие, интенсивная терапия нарушений коагуляции по результатам рутинных тестов ведет к необоснованному применению компонентов крови с целью восстановления прокоагулянтного потенциала, в то время, как система гемостаза находится в равновесном состоянии. Тромбозластометрия же позволяет определить, сохранен ли баланс [15], поэтому интенсивная терапия геморрагического синдрома, основанная на этом методе диагностики, является более рациональной.

Неблагоприятные эффекты трансфузии большого количества компонентов крови не ограничиваются риском передачи вирусной инфекции, а включают в себя развитие аллергических реакций, аллоиммунизации, трансфузией обусловленного острого повреждения легких, перегрузки объемом, почечной недостаточности. В нашем исследовании частота развития ОПП, диагностируемого на основании критериев RIFLE, была статистически достоверно выше у пациентов контрольной группы (88,6%), чем у пациентов исследуемой группы (65,7%), что негативно отразилось на

функции почек в послеоперационном периоде. Так, СКФ₃₀ в группе 2 была статистически достоверно ниже, чем в группе 1. Учитывая отсутствие различий между пациентами обеих групп по функции почек до операции, разница в частоте развития ОПП и в СКФ на 30-е сутки, на наш взгляд, обусловлена более высокой потребностью в трансфузии компонентов крови. В пользу этого предположения говорит тот факт, что пациенты с исходно нормальной функцией почек, у которых СКФ₃₀ была ниже нормы (СКФ₃₀ < 60 мл/мин/1,73м²), получили трансфузию большего количества ЭМ и СЗП, чем те, у кого функция почек полностью восстановилась к 30-м суткам после операции (СКФ₃₀ ≥ 60 мл/мин/1,73м²).

Переливание большого количества компонентов крови является доказанным фактором риска возникновения бактериальных инфекционных осложнений в раннем послеоперационном периоде после ОТП [16]. Считается, что в основе лежит негативное влияние на иммунную систему: увеличение концентрации провоспалительных (ИЛ-6, α-ФНО) и снижение концентрации противовоспалительных цитокинов [17]. Кроме того, ряд авторов подтверждают наличие корреляции между уровнем в плазме ИЛ-6 и частотой развития инфекционных осложнений [18, 19]. В нашем исследовании бактериальные осложнения в раннем послеоперационном периоде чаще развивались у пациентов контрольной группы (14,3% против 5,7%), но разница не была статистически достоверной. Детальный анализ факторов, способных оказать влияние на возникновение такого рода осложнений, позволил выделить взаимосвязь между объемом переливания ЭМ и СЗП, и развитием инфекционных осложнений. На наш взгляд, повышение цитокина ИЛ-6 на 7-е сутки после ОТП было следствием развития инфекционных осложнений, а не ответом на введение большого количества компонентов крови. В пользу такого предположения свидетельствует характерная динамика уровня ИЛ-6. У пациентов без инфекционных осложнений максимальная концентрация ИЛ-6 была в конце операции и прогрессивно снижалась к 7-м послеоперационным суткам. У пациентов с инфекционными осложнениями уровень ИЛ-6 после операции прогрессивно снижался до 3-х суток, а на 7-е сутки отмечалось резкое повышение его концентрации. Как раз в этот промежуток между 3-ми и 7-ми сутками и развивались инфекционные осложнения.

Продолжительность лечения в ОИТР и в стационаре была выше в группе пациентов,

которым интенсивная терапия нарушений гемостаза проводилась на основании рутинных коагуляционных тестов (таблица 8). На наш взгляд, это обусловлено более высокой кровопотерей и трансфузией значительного количества ЭМ и СЗП пациентам этой группы, что в последующем оказало негативное влияние на функцию почек и частоту развития инфекционных осложнений в раннем послеоперационном периоде.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что для снижения объема кровопотери и потребности в трансфузии компонентов крови, а также улучшения результатов и сокращения сроков лечения, интенсивную терапию нарушений гемостаза во время операции по трансплантации печени следует проводить по алгоритму, основанному на анализе данных тромбоэластометрии.

Выводы

1. Стандартные коагуляционные тесты не позволяют оценить баланс в системе гемостаза у пациентов с циррозом печени и, как следствие, проводить интенсивную терапию, направленную на восстановление нарушенного равновесия.

2. Интенсивная терапия нарушений гемостаза, основанная на данных тромбоэластометрии, позволяет уменьшить кровопотерю и потребность в трансфузии компонентов крови при ОТП.

3. Уменьшение объемов трансфузии компонентов крови, достигаемое за счет применения предложенного нами алгоритма коррекции геморрагического синдрома под контролем тромбоэластометрии, ведет к снижению частоты развития острого повреждения почек и способствует сокращению продолжительности лечения в ОИТР и в стационаре.

Конфликт интересов отсутствует

ЛИТЕРАТУРА

1. Institutional variability in transfusion practice for liver transplantation / Y. Ozier [et al.] // *Anesth Analg.* – 2003 Sep. – Vol. 97, N 3. – P. 671–79.
2. The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation / M. T. Boer [et al.] // *Anesth Analg.* – 2008 Jan. – Vol. 106, N 1. – P. 32–44.
3. New insights into the coagulopathy of liver disease and liver transplantation / M. Senzolo [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2006 Dec 28. – Vol. 48, N 12. – P. 7725–36.
4. Дмитриев В. В. Практическая коагулология / В. В. Дмитриев. – Минск : Бел. наука, 2004. – 544 с.
5. Ganter M. T. Coagulation monitoring: current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care coagulation devices / M. T. Ganter, C. K. Hofer // *Anesth Analg.* – 2008 May. – Vol. 106, N 5. – P. 1366–75.
6. Минов А. Ф. Тромбоэластометрические критерии коррекции нарушений гемостаза при трансплантации печени / А. Ф. Минов, А. М. Дзядзько, О. О. Руммо // *Анестезиол. и реаниматол.* – 2012. – № 2. – С. 35–41.
7. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: pooled analysis of 3418 individuals with CKD / L. A. Stevens [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2008 Mar. – Vol. 51, N 3. – P. 395–406.
8. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors / K. M. Olthoff [et al.] // *Liver Transpl.* – 2010 Aug. – Vol. 16, N 8. – P. 943–49.
9. Kamath P. S. The model for end-stage liver disease (MELD) / P. S. Kamath, W. R. Kim // *Hepatology.* – 2007 Mar. – Vol. 45, N 3. – P. 797–805.
10. Karkouti K. Transfusion and risk of acute kidney injury in cardiac surgery // *Br J Anaesth.* – 2012 Dec. – Vol. 109. – Suppl. 1. – P. i29–i38.
11. Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group / R. Bellomo [et al.] // *Crit Care.* – 2004 Aug. – Vol. 8, N 4. – P. R204–12.
12. Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery / L. Shore-Lesserson [et al.] // *Anesth Analg.* – 1999 Feb. – Vol. 88, N 2. – P. 312–19.
13. Thromboelastometry based perioperative coagulation management in visceral surgery and liver transplantation: experience of 10 years and 1105 LTX / K. Görlinger [et al.] // *Liver Transpl.* – 2010. – Vol. 16. – Suppl. 1. – P. S86.
14. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM®)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate / H. Schöchl [et al.] // *Crit Care.* – 2010. – Vol. 14. – Is. 2. – P. R55–65.
15. Minou A. Assessment of hemostatic balance in patients with liver cirrhosis with thromboelastometry: 6AP12 / A. Minou // *Eur J Anaesthesiol.* – 2012 Jun. – Vol. 29. – Is. – P. 91.
16. Fishman J. A. Medical Progress: Infection in organ-transplant recipients / J. A. Fishman, R. H. Rubin // *N Engl J Med.* – 1998 June 11. – Vol. 338, N 24. – P. 1741–51.
17. Brand A. Immunological aspects of blood transfusions / A. Brand // *Transpl Immunol.* – 2002 Aug. – Vol. 10, N 2–3. – P. 183–90.
18. Intraoperative estimation of endotoxin, TNF- α , and IL-6 in orthotopic liver transplantation and their relation to rejection and postoperative infection / R. Függer [et al.] // *Transplantation.* – 1991 Aug. – Vol. 52, N 2. – P. 302–306.

19. Perioperative cytokine response after liver transplantation / K. W. Lee [et al.] // Transplant Proc. – 2003 Feb. – Vol. 35, N 1. – P. 407–408.

Адрес для корреспонденции

220116, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Семашко, д. 8,
УЗ «9-я Городская клиническая
больница г. Минска»,
РНПЦ «Трансплантации органов и тканей»,
отделение анестезиологии,
тел. раб.: +375 17 271-47-40,
e-mail: andrei.minou@gmail.com,
Минов Андрей Федорович

Сведения об авторах

Минов А.Ф., заведующий отделением анестезиологии РНПЦ «Трансплантации органов и тканей», УЗ «9-я городская клиническая больница г. Минска».

Дзядзько А.М., к.м.н., заведующий отделом анестезиологии и реанимации РНПЦ «Трансплантации органов и тканей», УЗ «9-я городская клиническая больница г. Минска».

Щерба А.Е., к.м.н., заведующий отделом трансплантологии РНПЦ «Трансплантации органов и тканей», УЗ «9-я городская клиническая больница г. Минска».

Руммо О.О., д.м.н., руководитель РНПЦ «Трансплантации органов и тканей», заместитель главного врача по хирургии УЗ «9-я городская клиническая больница г. Минска».

Поступила 25.01.2013 г.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

**25-27 сентября 2013 г. в г. Минске,
состоится I Евразийский Конгресс «ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК»**

Организаторы:

- Министерство здравоохранения Республики Беларусь
- ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гепатологии и иммунологии»
- Республиканский центр гематологии и пересадки костного мозга.

Насыщенная программа Конгресса будет отражать все самые современные подходы в решении важнейших и актуальных проблем клеточной трансплантации. На пленарных заседаниях ведущими трансплантологами мира будут представлены новейшие направления развития трансплантологии и иммуногенетики. На секционных заседаниях планируется обсуждение основных результатов научных исследований и клинических протоколов.

Дополнительная информация на сайте: www.esct.by