

ГЕМОСТАТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГАМАСТАТА ПРИ ПАРЕНХИМАТОЗНОМ КРОВОТЕЧЕНИИ ИЗ ПЕЧЕНИ В УСЛОВИЯХ СИСТЕМНОЙ ГИПОКОАГУЛЯЦИИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В клинических условиях изучены гемостатические свойства нового отечественного кровоостанавливающего средства Гамастат при кровотечении из ложа желчного пузыря во время холецистэктомии в условиях системной гипокоагуляции. Материал исследования составили клинические данные о 45 пациентах, разделенных на две группы. Основную группу составили пациенты с гипокоагуляцией (n = 18), контрольную – пациенты с нормальными показателями коагулограммы (n = 27). Регистрировали факт остановки кровотечения после обработки раневой поверхности печени местными гемостатиками, исследовали динамику изменений цитологических показателей крови и параметров плазменного гемостаза. Установлена выраженная местная гемостатическая активность Гамастата при остановке кровотечений из раны печени в условиях системной гипокоагуляции, негативных эффектов не наблюдалось.

Ключевые слова: гемостатические средства, остановка кровотечения, гипокоагуляция.

I. S. Zhavoronok

HAEMOSTATIC ACTIVITY OF GAMASTAT AT PARENCHYMATOUS BLEEDING FROM THE LIVER IN THE CONDITIONS OF SYSTEM HYPOCOAGULATION

In clinical conditions studied the hemostatic properties of the new drug Gamastat when bleeding from the gallbladder bed during cholecystectomy in the conditions of system hypocoagulation. Material of research was made by clinical data on 45 patients divided into two groups. The main group was made by patients with hypocoagulation (n = 18), control – patients with normal indicators of a coagulogram (n = 27). Registered the bleeding stop fact after processing of a wound surface of a liver local haemostatics, investigated dynamics of changes of cytologic indicators of blood and parameters of a plasma hemostasis. The expressed local haemostatic activity of Gamastat at a stop of bleedings from a wound of a liver in the conditions of system hypocoagulation is established, negative effects weren't observed.

Key words: hemostatics, bleeding stop, hypocoagulation.

Одной из важнейших задач современной медицины является обеспечение эффективного гемостаза. Установлено, что до 85% времени в процессе оперативных вмешательств затрачивается на борьбу с кровотечениями [1]. Эффективность остановки паренхиматозных кровотечений во время операции во многом зависит от функционального состояния клеточного и плазменного звеньев свертывающей системы крови больного. Существуют возможности влияния на эти механизмы гемостаза посредством переливания компонентов крови, факторов свертывания, ингибиторов фибринолиза и других средств. Значительные возможности для решения проблемы гемостаза открываются при использовании гемостатических средств местного действия, которые проявляют свои свойства адресно, что делает возможным их использование прицельно, в том числе при паренхиматозных и других диффузных кровотечениях [4].

Белорусскими учеными разработано гемостатическое средство местного действия на основе неорганических солей – Гамастат. Основными действующими веществами являются алюминия хлорид (в виде алюминия хлорида 6-водного – 1 г) и железа (III) хлорид (в виде железа (III) хлорида 6-водного – 0,5 г) в 10 мл. Положительные экспериментальные данные послужили основанием для изучения Гамастата в клинических условиях [3].

Цель исследования: изучить результаты применения нового местного гемостатического средства Гамастат в комбинации с избирательной электрокоагуляцией отдельных кровоточащих сосудов при кровотечении из ложа желчного пузыря во время холецистэктомии в условиях системной гипокоагуляции.

У 45 пациентов для остановки кровотечения из ложа желчного пузыря было интраоперационно использовано гемостатическое средство Гамастат. Эти пациенты разделены на две группы по величине протромбинового времени, как показателю характеризующему первую (протромбинообразование) и вторую (тромбинообразование) фазы плазменного гемостаза и отражающему активность протромбинового комплекса (факторов VII, V, X и собственно протромбина – фактора II) [2]. Основную группу составили 18 пациентов, у которых протромбиновое время превышало нормальный показатель (норма 15–17 секунд), т.е. наблюдалась гипокоагуляция. Также в основной группе была снижена активность протромбинового комплекса по Квику 60,0% [41,3;63,5]

(при норме 70–120%), повышено международное нормализованное отношение (МНО) 1,44 [1,27;1,71] (при норме 0,8–1,2). Контрольную группу составили 27 пациентов, у которых явлений системной гипокоагуляции не наблюдалось. Различия по вышеуказанным показателям между пациентами основной и контрольной групп до операции были статистически достоверными (Mann-Whitney U-test, $p < 0,00000$). В обеих группах применяли идентичные мероприятия для остановки кровотечений: избирательную коагуляцию отдельных кровоточащих сосудов, а для остановки паренхиматозного кровотечения к ложу желчного пузыря подводилась и прижималась печеночным зеркалом салфетка, смоченная раствором Гамастата. Регистрировали факт остановки кровотечения после применения Гамастата через 1 минуту, с последующим контролем полноты гемостаза в течение 10 минут. Исследовали динамику изменений цитологических и биохимических показателей крови, параметров плазменного гемостаза. Забор крови осуществляли до операции и на 3 сутки после оперативного вмешательства. Статистическая обработка осуществлялась посредством статистических пакетов Statistica 6.0. Оценку статистической значимости различий между группами проводили при помощи непараметрического U критерия Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test), для зависимых выборок использовали критерий Вилкоксона (Wilcoxon matched pairs test). Для сравнения двух групп по качественному бинарному признаку использовали χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Контрольная группа состояла из 16 женщин (59,3%) и 11 мужчин (40,7%) в возрасте (Me 68,0 [55,0; 78,0]) лет. 4 (14,8%) из них была выполнена холецистэктомия и наложение холедоходуоденоанастомоза, а 23 (85,2%) – холецистэктомия. В основной группе было 10 женщин (55,6%) и 8 мужчин (44,4%) в возрасте (Me 68,5 [61,0; 74,0]) лет. 1 пациенту (5,6%) из этой группы выполнялась холецистэктомия и наложение холедоходуоденоанастомоза, а 17 (94,4%) – холецистэктомия. Окончательный гемостаз через 1 минуту у пациентов с гипокоагуляцией и у пациентов с нормальными показателями коагулограммы достигнут в 88,9% случаев. Через 10 минут при контрольном осмотре гемостаз был стойким.

Динамика изменения цитологических показателей крови пациентов после холецистэктомии представлена в таблице 1.

Таблица 1. Динамика цитологических показателей крови пациентов после холецистэктомии

Исследуемые показатели	Нормокоагуляция Me [P25;P75]		Гипокоагуляция Me [P25;P75]		Манна-Уитни U-тест		Wilcoxon matched pairs test	
	Перед операцией (n = 27)	3 сутки (n = 27)	Перед операцией (n = 18)	3 сутки (n = 18)	U	p	T	p
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,5 [4,2;4,9]	4,2 [3,8;4,5]	4,4 [4,2;4,8]	4,1 [3,8;4,6]	225,5 239,0	$p_{2-4}=0,87$ $p_{3-5}=0,93$	71,5 24,0	$p_{2-3}=0,0047$ $p_{4-5}=0,01$
Гемоглобин, г/л	137,0 [128,0;144,0]	126,0 [119,0;132,0]	136,0 [127,0;143,0]	123,5 [116,0;136,0]	229,5 233,0	$p_{2-4}=1,0$ $p_{3-5}=0,82$	71,5 21,0	$p_{2-3}=0,0048$ $p_{4-5}=0,02$
Гематокрит, %	0,41 [0,37; 0,44]	0,38 [0,35; 0,4]	0,4 [0,37; 0,42]	0,37 [0,35; 0,41]	223,0 234,0	$p_{2-4}=0,88$ $p_{3-5}=0,83$	75,0 26,5	$p_{2-3}=0,006$ $p_{4-5}=0,02$
Тромбоциты, $10^9/л$	216,0 [188,0; 272,0]	256,0 [217,0; 396,0]	194,0 [158,0; 261,0]	274,5 [241,0; 338,0]	197,0 226,0	$p_{2-4}=0,43$ $p_{3-5}=0,69$	85,5 26,0	$p_{2-3}=0,01$ $p_{4-5}=0,02$

При исследовании динамики цитологических показателей крови было установлено, что по сравнению с исходными на 3 сутки после операции наблюдалось достоверное снижение количества эритроцитов (в контрольной группе на 6,7%, в основной – на 6,8% (Wilcoxon matched pairs test, $p < 0,01$), гемоглобина (на 8,0% в контрольной группе, на 9,6% – в основной (Wilcoxon matched pairs test, $p < 0,05$), гематокрита (на 7,3% в контрольной группе, на 7,5% в основной (Wilcoxon matched pairs test, $p < 0,05$). Вышеуказанные изменения являлись ответом на оперативное вмешательство и были схожими в обеих

группах (Mann-Whitney U-test, $p > 0,05$), что свидетельствует об отсутствии негативного влияния Гамастата на исследуемые показатели при одинаковой гемостатической эффективности нового средства как при нормальных показателях коагулограммы, так и в условиях системной гипокоагуляции. Зарегистрировано также достоверное повышение количества тромбоцитов по сравнению с исходным в контрольной группе на 18,5%, а в основной – на 41,5% (Wilcoxon matched pairs test, $p < 0,05$).

Результаты исследования показателей плазменного гемостаза отражены в таблице 2.

Таблица 2. Динамика показателей плазменного гемостаза пациентов после холецистэктомии

Исследуемые показатели	Нормокоагуляция Ме [P25;P75]		Гипокоагуляция Ме [P25;P75]		Манна-Уитни U-тест		Wilcoxon matched pairs test	
	Перед операцией (n = 27)	3 сутки (n = 27)	Перед операцией (n = 18)	3 сутки (n = 17)	U	p	T	p
АЧТВ, с	28,9 [26,8;30,7]	28,9 [26,8;30,7]	29,9 [26,4;32,5]	29,8 [25,5;34,6]	218,0 217,5	$p_{2-4}=0,56$ $p_{3-5}=0,77$	184,5 75,0	$p_{2-3}=0,9$ $p_{4-5}=0,94$
ПВ, с	15,7 [14,8;16,5]	16,8 [15,1;19,6]	20,6 [19,5;21,4]	17,6 [15,0;20,1]	0,00 224,0	$p_{2-4}=0,00000$ $p_{3-5}=0,89$	92,5 24,0	$p_{2-3}=0,02$ $p_{4-5}=0,01$
МНО	1,05 [1,0;1,12]	1,2 [1,0;1,3]	1,44 [1,27;1,71]	1,25 [1,11;1,32]	5,0 195,5	$p_{2-4}=0,00000$ $p_{3-5}=0,41$	78,0 31,0	$p_{2-3}=0,008$ $p_{4-5}=0,03$
Активность ПК по Квику	90,9 [82,3;98,9]	85,0 [63,5;100,0]	60,0 [41,3;63,5]	69,6 [62,0;93,1]	4,0 202,5	$p_{2-4}=0,00000$ $p_{3-5}=0,52$	128,0 15,0	$p_{2-3}=0,14$ $p_{4-5}=0,004$
Фибрино-ген, г/л	3,9 [3,1;5,8]	4,8 [3,5;7,2]	5,9 [4,7;8,5]	8,4 [7,2;9,7]	132,0 86,0	$p_{2-4}=0,03$ $p_{3-5}=0,001$	131,0 28,0	$p_{2-3}=0,26$ $p_{4-5}=0,04$
ТВ, с	12,8 [12,2;13,5]	13,5 [12,5;15,5]	14,0 [13,1;14,5]	14,7 [14,0;16,0]	156,0 86,0	$p_{2-4}=0,04$ $p_{3-5}=0,001$	106,0 43,0	$p_{2-3}=0,13$ $p_{4-5}=0,11$

Как следует из таблицы, в основной группе на 3 сутки после операции отмечалась тенденция к нормализации показателей коагулограммы: укорочение протромбинового времени на 14,6%, уменьшение МНО – на 13,2% и увеличение активности протромбинового комплекса по Квику на 16,0% по сравнению с исходным (Wilcoxon matched pairs test, $p < 0,05$). Тогда как в контрольной группе изменение показателей коагулограммы были прямо противоположными: протромбиновое время удлинилось на 6,5%, МНО увеличилось на 14,3% (Wilcoxon matched pairs test, $p < 0,05$), но оставались в пределах физиологической нормы. Повышение концентрации фибриногена было более выраженным в группе пациентов с гипокоагуляцией и на 3 сутки превышало данный показатель в контрольной группе на 75% (Mann-Whitney U-test, $p < 0,05$). Эти отклонения согласуются с данными литературы об изменении состояния плазменного гемостаза в раннем послеоперационном периоде.

Выводы

1. Гемостатическая активность Гамастата в условиях системной гипокоагуляции при паренхиматозном кровотечении из ложа желчного пузыря во время холецистэктомии остается высокой и не отличается от таковой у пациентов с нормокоагуляцией. Окончательный гемостаз в обоих случаях достигается в 88,9%.

2. Динамика цитологических показателей периферической крови в послеоперационном периоде у пациентов с гипо- и нормокоагуляцией после применения Гамастата достоверно не отличается.

3. У пациентов с системной гипокоагуляцией после применения Гамастата в послеоперационном периоде наблюдается нормализация показателей коагулограммы.

Литература

1. Бунатян, А. Г., Завенян З. С., Багмет Н. Н. Проблемы гемостаза и герметизма при резекциях печени с использованием фибрин-коллагеновой субстанции // Хирургия. – 2003. – № 9.
2. Долгов, В. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В. В. Долгов, П. В. Свиринов – М. Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2005. – 227 с.
3. Мельнова, Н. И., Жаворонок И. С., Жук И. Н. и др. Фармакотерапевтические свойства гемостатического средства Гамастат при экспериментальном паренхиматозном кровотечении из печени в условиях системной гипокоагуляции. // Медицинский журнал. – 2014. – № 3. – С. 81–86.
4. Чардаров, Н. К., Багмет Н. Н., Скипенко О. Г. Местные гемостатики в хирургии печени // Хирургия. – 2009. – № 2. – С. 18–23.

Поступила 31.03.2016 г.