

Використання проби з подвійною локальною гіпоксією верхньої кінцівки у хворих на облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок

Автори: Твердовський І.В.

Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

Рубрики: Медицина неотложных состояний

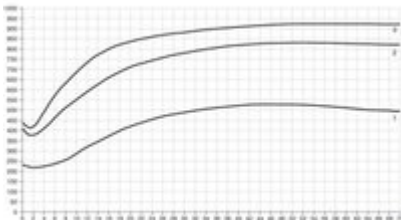
Разделы: Клинические исследования

Резюме

Было проведено изучение реакции системы гемостаза у здоровых добровольцев ($n = 30$) и больных облитерирующим атеросклерозом (ОА) артерий нижних конечностей ($n = 90$) на проведение функциональной пробы в виде двукратной локальной гипоксии верхней конечности с использованием низкочастотной пьезоэлектрической тромбоэластографии (НПТЭГ). Целью проведения этой пробы является оценка реакции системы гемостаза на создание в одном участке сосудистого русла вирховской триады тромбообразования: а) остановка кровотока; б) повреждение сосудистой стенки; в) изменение реологии крови. Главная задача данной функциональной пробы состоит в появлении возможности определения границ гемостаза, характера и продолжительности приспособительных и компенсаторных реакций. Проба с двойной локальной гипоксией верхней конечности может быть использована в качестве теста-раздражителя для больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей с целью оценки резервных возможностей системы гемостаза. В зависимости от характера реакции тромбоцитарно-сосудистого, коагуляционного компонентов гемостаза и фибринолиза на воздействие теста-раздражителя возможны два типа реакции системы регуляции агрегатного состояния крови у здоровых лиц: компенсированный и субкомпенсированный. При патологии системы гемостаза могут определяться такие типы реакции, как декомпенсированный и истощенный. При проведении ишемической пробы у больных с ОА определяли декомпенсированный тип реакции на пробу с локальной гипоксией верхней конечности. При базовой повышенной агрегации тромбоцитов, гиперкоагуляции, угнетении антикоагулянтной системы и фибринолиза после выполнения ишемической пробы указанные нарушения в системе гемостаза еще больше прогрессируют: повышается агрегация тромбоцитов, усиливается работа прокоагулянтного звена, растет угнетение антикоагулянтной системы и фибринолиза. Учитывая данные изменения во всех звеньях системы гемостаза, которые нам демонстрируют показатели НПТЭГ в ответ на пробу, мы можем рекомендовать использование антикоагулянтной терапии у данной категории больных как один из компонентов предоперационной подготовки.

Ключевые слова

облитерирующий атеросклероз; тромбообразование; гемостаз



Вступ

Облітеруючий атеросклероз (ОА) артерій нижніх кінцівок вражає більше ніж 35 мільйонів осіб у країнах Європейського Союзу і близько 10 % населення світу. Поширеність ОА артерій нижніх кінцівок навіть більше, ніж ішемічної хвороби серця [1]. Недавнє дослідження вчених з Данії показує, що захворюваність на рак втричі вища в разі наявності артеріального тромбозу нижніх кінцівок упродовж останніх 6 місяців і що ризик розвитку онкологічного захворювання залишається збільшеним протягом більше ніж одного року після цього [3]. Серцево-судинна спільнота збентежена з приводу медикаментозного лікування пацієнтів із захворюванням периферичних артерій нижніх кінцівок. Загальноновизнано, що антикоагулянтна медикаментозна терапія є невід'ємною частиною профілактики кардіоваскулярної смертності та захворюваності у даної категорії пацієнтів [2].

Основною складністю в лікуванні ОА артерій нижніх кінцівок є його безсимптомний перебіг та виявлення хвороби на пізніх стадіях. Пацієнтам з критичною ішемією нижніх кінцівок і гангrenoю у 10–38 % випадків проводять ампутацію кінцівки через 6 місяців після початку лікування [4].

Мета дослідження: порівняння та оцінка стану системи гемостазу у здорових добровольців та у хворих на облітеруючий атеросклероз нижніх кінцівок за допомогою використання проби з подвійною локальною гіпоксією верхньої кінцівки.

Матеріали та методи

Було проведене вивчення реакції системи гемостазу у здорових добровольців ($n = 30$) та хворих на ОА артерій нижніх кінцівок ($n = 90$) на проведення функціональної проби у формі визначення реакції на подвійну локальну гіпоксію верхньої кінцівки з використанням низькочастотної п'єзоелектричної тромбоеластографії (НПТЕГ). Метою проведення цієї проби є оцінка реакції системи гемостазу на створення в одній ділянці судинного русла вірховської тріади тромбоутворення: а) зупинення кровотоку; б) ушкодження судинної стінки; в) зміна реологізму крові. Головне завдання даної функціональної проби складається в появі можливості визначення меж гемостазу, характеру та тривалості пристосувальних і компенсаторних реакцій.

У даній пробі для дослідження системи гемостазу як тест-подразник використовується подвійна локальна гіпоксія верхньої кінцівки, що досягається методом оклюзії артеріальних і венозних судин верхньої кінцівки близько 5–6 хв з проміжком 20–25 хв. Показники системи гемостазу реєструються за допомогою НПТЕГ до і після проведення проби. Проба з подвійною локальною гіпоксією верхньої кінцівки дає змогу здійснювати оцінку резерву компенсаторних можливостей усіх ланок системи гемостазу.

Результати та обговорення

Аналізуючи реакції системи гемостазу після використання подвійної локальної гіпоксії, можна виділити два типи реакції системи у здорових добровольців:

- 1-й тип — компенсований, що супроводжується зниженням константи тромбінової активності (КТА);
- 2-й тип — субкомпенсований, що супроводжується підвищенням КТА.

Перебуваючи рівними ($n_1 = 15$); ($n_2 = 15$), вони мали різні реакції в ланках системи гемостазу. У табл. 1 наведені показники НПТЕГ, зареєстровані до та після проведення проби у здорових добровольців з компенсованим ($n_1 = 15$) і субкомпенсованим ($n_2 = 15$) типом реакції системи гемостазу.

Таблиця 1. Результати НПТЕГ при проведенні ішемічної проби

Показник	До проби		Комп
	М	$\pm \sigma$	
Агрегатний стан крові (А0)	222,25	15,33	209
Час контактної фази коагуляції (Rt1)	2,36	0,14	3,3
Інтенсивність контактної коагуляції (ІКК)	84,30	1,01	78,3
Константа тромбінової активності	15,22	0,32	14,2
Визначення часу згортання крові (t3)	8,42	0,18	8,7
Інтенсивність коагуляційного драйву (ІКД)	21,15	0,60	20,9
Інтенсивність полімеризації згустка (ІПЗ)	14,45	0,42	13,9
Максимальна щільність згустка МА	525,45	30,50	489,9
Інтенсивність ретракції та лізису згустка (ІРЛЗ)	16,45	0,40	19,9

Примітки: * — $p < 0,05$ — статистично значима різниця між фоном і після проведення проби; * — статистично значима різниця між дослідженнями після проведення проби та до проведення проби; * — статистично значима різниця між дослідженнями після проведення проби та до проведення проби з верхньої кінцівки.

Аналізуючи дані табл. 1, у здорових добровольців з субкомпенсованим типом реакції виявлено статистично значиме збільшення константи тромбінової активності, і, відповідно, зменшення часу згортання крові (ЧЗК) після проведення функціональної проби вказує на посилення зовнішнього механізму утворення протромбінази.

Загальна оцінка показників, які застосовувались для дослідження системи гемостазу, показує, що реакція прокоагулянтної ланки гемостазу в групі здорових добровольців у відповідь на вплив тесту-позначника (функціональної проби) характеризується зміною направленості гемокоагуляційного потенціалу в бік гіперкоагуляції. Остання визначена збільшенням функціональної активності I фази згортання крові на фоні посилення тромбінової активності.

Типовий графік, що відображає динаміку в'язкості у здорових добровольців до та після проведення функціональної проби з подвійною локальною гіпоксією верхньої кінцівки, наведений на рис. 1.

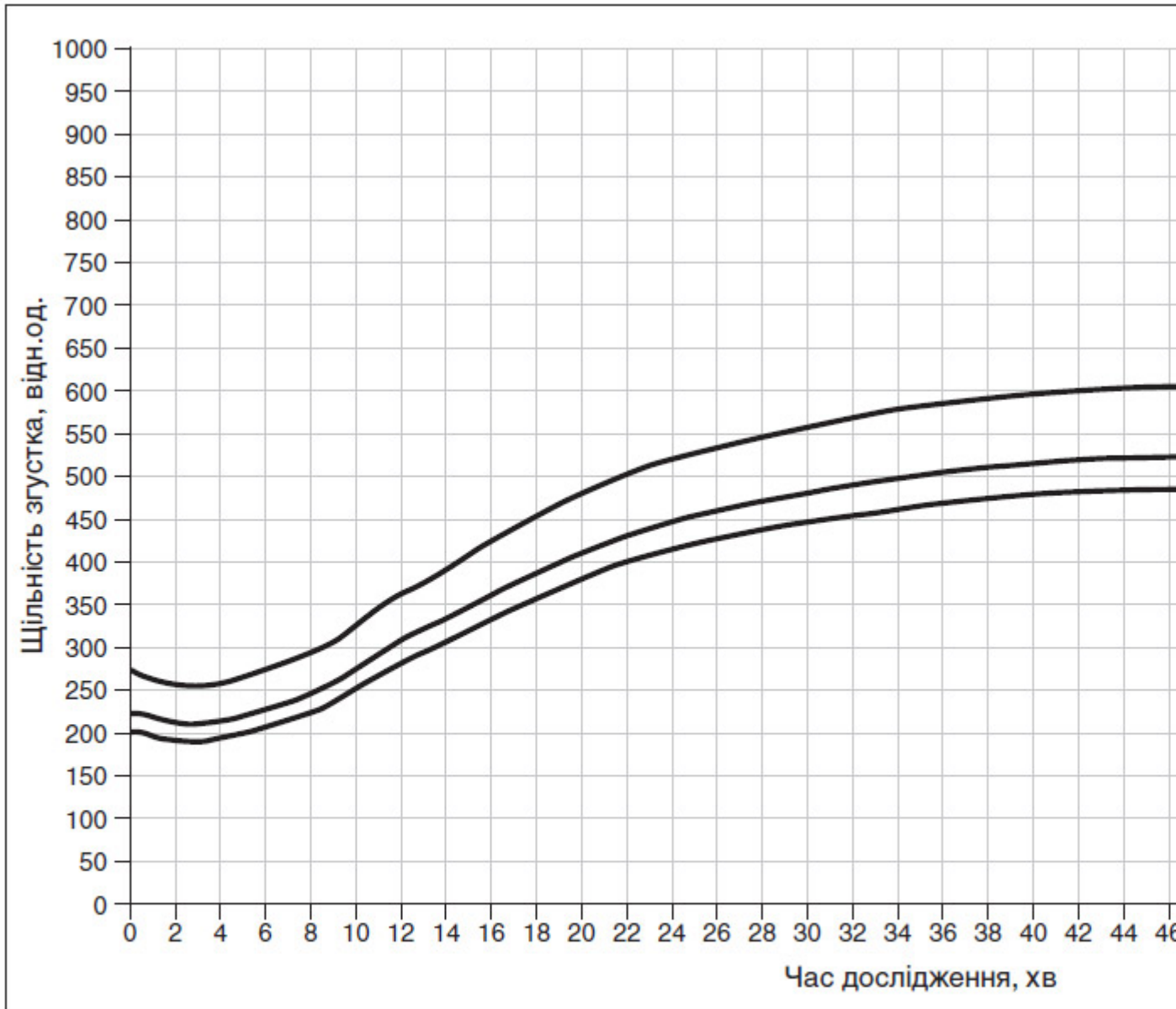


Рисунок 1. Зміни у стані системи гемокоагуляції у здорових добровольців з компенсованим типом реакції системи гемокоагуляції з подвійною локальною гіпоксією верхньої кінцівки: 1 — функціональна проба з подвійною локальною гіпоксією верхньої кінцівки; після проведення функціональної проби з подвійною локальною гіпоксією верхньої кінцівки: 2 — компенсований тип реакції системи гемокоагуляції з подвійною локальною гіпоксією верхньої кінцівки; 3 — компенсований тип реакції системи гемокоагуляції з подвійною локальною гіпоксією верхньої кінцівки.

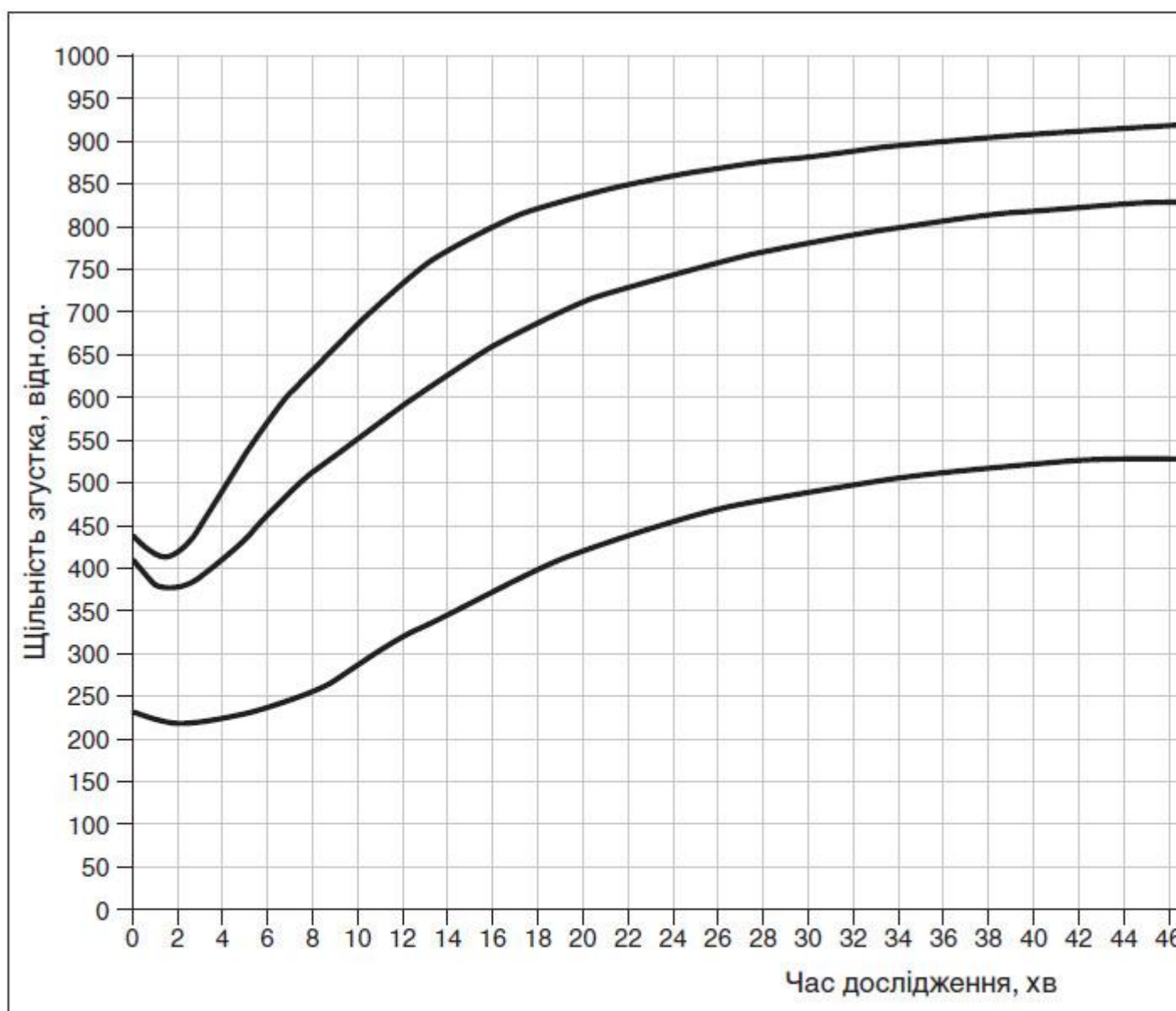
Реакція антикоагулянтної ланки гемостазу після проведення функціональної проби з подвійною локальною гіпоксією верхньої кінцівки у здорових добровольців з компенсованим типом реакції системи гемокоагуляції вказує на посилення ферментативного і неферментативного компонентів фібринолізу. Характер реакції відповідає такій у здорових добровольців з компенсованим типом реакції системи. Статистично значуще зменшення КТА (як порівняно зі станом до проведення функціональної проби, так і з показником в групі субкомпенсованого типу реакції) і збільшення ЧЗК після проведення функціональної проби вказують на ослаблення зовнішнього механізму утворення протромбінази. Загальна оцінка показників, використаних для дослідження системи гемостазу, показує, що реакція прокоагулянтної ланки гемостазу в групі здорових добровольців у відповідь на вплив тесту-подразника (функціональної проби) характеризується зміною гемокоагуляційного потенціалу в бік гіпокоагуляції, яка обумовлена зниженням функціональної активності I фази згортання крові на фоні ослаблення тромбінової активності. Завдяки пробі з подвійною локальною гіпоксією верхньої кінцівки стає можливим отримати поняття про функціональний взаємозв'язок факторів системи гемостазу в забезпеченні нормального гемостатичного потенціалу в судинному руслі. Це дає можливість оцінити резервні можливості системи згортання крові та фібринолізу, які характеризують функціональну активність системи гемостазу, її можливості адекватно реагувати змінами гемостатичного потенціалу у відповідь на той чи інший подразнюючий фактор.

У табл. 2 наведені показники НПТЕГ, зареєстровані до та після проби з подвійною локальною гіпоксією верхньої кінцівки у хворих на облітеруючий атеросклероз артерій нижніх кінцівок.

Таблиця 2. Показники НПТЕГ до та після ішемічної проби

Показник	До проби		
	М	$\pm \sigma$	
A0	425,19	23,51	
R(t1)	1,58	0,32	
ІКК	142,17	2,44	
КТА	32,12	0,48	
ЧЗК (t3)	4,49	0,41	
ІКД	40,12	1,21	
ІПЗ	27,69	0,71	
МА	842,24	61,65	
ІРЛЗ	8,76	0,75	

Примітка: * — розбіжності вірогідні порівняно з групою хворих на ОА до ви...



При проведенні ішемічної проби в обстежуваних хворих з ОА було визначено реакцію на стрес цієї групи хворих. Згідно з даними, наведеними у табл. 2, стан системи гемостазу у хворих з ОА характеризується вираженими змінами гемокоагуляційного потенціалу в усіх його складових компонентах. У первинній ланці гемостазу відмічалось порушення агрегації тромбоцитів з тенденцією поглиблення цих порушень після функціональної проби.

За даними НПТЕГ (табл. 2) виявлено статистично вірогідне відхилення від норми показників A_0 , $R(t_1)$ та ІКК, які характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів. Так, показник інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК) у хворих на ОА до виконання ішемічної проби — $142,17 \pm 2,44$, після — $171,89 \pm 2,49$, що вірогідно ($p < 0,05$) перевищує показник до виконання функціональної проби на $21,76$ %. Початковий показник агрегатного стану крові (A_0) — $425,19 \pm 23,51$ відн.од. підвищився до $452,12 \pm 29,12$ відн.од., що становило $6,35$ % підвищення; час контактної фази коагуляції (Rt_1), визначений на рівні $1,58 \pm 0,32$ хв, змінився до $1,37 \pm 0,29$ хв, що є зниженням показника на $13,29$ %. Усі перелічені зміни у судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу: збільшення амплітуди, вірогідне збільшення інтенсивності агрегації та скорочення її часу — вказують на посилення та пришвидшення агрегації тромбоцитів у хворих на ОА до початку лікування.

Що стосується характеристики I та II ланок коагуляції, було відзначено збільшення амплітудних та укорочення часових показників НПТЕГ. При порівнянні результатів були отримані такі дані: статистично вірогідне ($p < 0,05$) збільшення показника константи тромбінової активності на $13,35$ % (з $32,12 \pm 0,48$ до $36,41 \pm 0,52$); статистично вірогідне ($p < 0,05$) збільшення показника індексу коагуляційного драйву (ІКД) на $18,86$ % (з $40,12 \pm 1,21$ до $47,69 \pm 1,24$); статистично вірогідне ($p < 0,05$) збільшення показника індексу полімеризації згустка (ІПЗ) на $23,83$ %, збільшення максимальної щільності згустка МА на $9,41$ %, зменшення часу згортання крові (ЧЗК (t_3)) на $8,24$ %.

Фібринолітична активність, що описується у НПТЕГ показником ІРЛЗ (індекс ретракції та лізису згустка), у хворих на ОА після виконання ішемічної проби є суттєво зменшеною від попереднього показника $8,76 \pm 0,75$ до $6,94 \pm 0,54$, що є статистично вірогідним ($p < 0,05$) зменшенням на $20,77$ %. Можна відзначити, що реакцією на виконання функціональної проби у хворих на ОА є пригнічення фібринолітичної активності. На рис. 2 наведено інтегральний графік НПТЕГ (тромбоеластограма) змін агрегатного стану крові у хворих ОА на початку лікування до та після виконання функціональної проби з локальною двократною гіпоксією верхньої кінцівки.

При проведенні ішемічної проби в обстежуваних хворих визначали декомпенсований тип реакції на пробу з локальною гіпоксією верхньої кінцівки. Було зроблено такий висновок з результатів проведення функціональної проби у хворих на ОА, що при базовій підвищеній агрегації тромбоцитів, гіперкоагуляції, пригніченні антикоагулянтної системи та фібринолізу після виконання ішемічної проби дані порушення в системі гемостазу прогресують: збільшується агрегація тромбоцитів, посилюється робота прокоагулянтної ланки, зростає пригнічення антикоагулянтної системи та фібринолізу. У той же час можна побачити, що ці зміни відбуваються не так інтенсивно, як при проведенні проби у здорових добровольців. Після зменшення компенсаторних можливостей антикоагулянтної системи настає черга прокоагулянтної системи у питанні обмеження функціональних резервів її реагування на стрес.

Ці дані підтверджують наші висновки щодо порушень в системі гемостазу, характерних для I стадії (стадії гіперкоагуляції) гострого синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, який являє небезпеку як в аспекті тромбоемболічних післяопераційних ускладнень, так і локальних та генералізованих порушень мікроциркуляції з наступним можливим розвитком тромбоемболічних ускладнень.

Висновки

1. Проба з подвійною локальною гіпоксією верхньої кінцівки може бути використана як тест-подразник для хворих на облітеруючий атеросклероз артерій нижніх кінцівок з метою оцінки резервних можливостей системи гемостазу.
2. Залежно від характеру реакції тромбоцитарно-судинного, коагуляційного компонентів гемостазу і фібринолізу на вплив тесту-подразника можливі два типи реакції системи регуляції агрегатного стану крові у здорових осіб: компенсований і субкомпенсований. При патології системи гемостазу можуть визначатися такі типи реакції, як декомпенсований і виснажений.
3. При проведенні ішемічної проби у хворих з ОА визначали декомпенсований тип реакції на пробу з локальною гіпоксією верхньої кінцівки.
4. При базовій підвищеній агрегації тромбоцитів, гіперкоагуляції, пригніченні антикоагулянтної системи та фібринолізу після виконання ішемічної проби зазначені порушення в системі гемостазу ще більше прогресують: підвищується агрегація тромбоцитів, посилюється робота прокоагулянтної ланки, зростає пригнічення антикоагулянтної системи та фібринолізу.

5. Враховуючи дані зміни в усіх ланках системи гемостазу, які нам демонструють показники НПТЕГ у відповідь на пробу, ми можемо рекомендувати використання антикоагулянтної терапії у даній категорії хворих як один із компонентів передопераційної підготовки.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список литературы

1. Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.-L. et al. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of periphery arterial diseases. *Eur. Heart J.* 2018. 39. 763-816.
2. Gerhard-Herman M.D., Gornik H.L. et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: executive ummary. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017. 69. 1465-1508.
3. Sundboll J., Veres K., Horvath-Puho E. et al. Risk and prognosis of cancer after lower limb arterial thrombosis. *Circulation.* 2018. 138. 669-677.
4. Tarabrin O., Shcherbakov S., Gavrychenko D., Saleh O., Lyoshenko I., Kushnir O. Can we use the low-frequency piezoelectric tromboelastography for diagnosis coagulation disorders? *European Journal of Anaesthesiology.* 2013. 30(51). 92.