

УДК: 616-005.1-08 + 612.133 + 616.12-089

## **Порушення системи гемостазу під час коронарного шунтування на працюючому серці.**

А. П. Мазур, П. В. Гурін, М. М. Бабіч

Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова НАМН  
України

### **Реферат**

**Мета.** Дослідити зв'язок між застосуванням інфузійних розчинів та параметрами системи гемостазу під час планових операцій коронарного шунтування на працюючому серці.

**Матеріали і методи.** Проаналізовано результати обстеження та хірургічного лікування 80 пацієнтів, яким було виконано коронарне шунтування (КШ) на працюючому серці. Пацієнти були розділені на 2 групи: 1-шу (група дослідження) – 40 пацієнтів, які додатково були розділені на 2 рівні підгрупи по 20 пацієнтів (А та Б) – в інтраопераційному періоді застосовували колоїдні розчини (гідроксиетилкрохмалю (ГЕК) 130/0,4 – підгрупа А, чи 4% желатину – підгрупа Б); 2-гу (група порівняння) – 40 пацієнтів – в програму інфузійної терапії були включені лише кристалоїдні розчини. Проводили порівняння показників коагуляційного гемостазу, крововтрати, потреби у гемотрансфузії.

**Результати.** У пацієнтів підгрупи А періопераційна крововтрата була вищою ніж у пацієнтів групи 2 ( $615 \pm 191$  мл. та  $438 \pm 62$  мл.,  $p=0,0003$ ), показники коагуляційного гемостазу також були достовірно меншими на етапі закінчення операції. 3 (15%) пацієнтів потребували трансфузії еритроцитарної маси. Пацієнти підгрупи Б у порівнянні з пацієнтами 2-ї групи мали більшу крововтрату ( $560 \pm 164$  мл. та  $438 \pm 62$  мл.,  $p=0,02$ ), та подібні до пацієнтів підгрупи А зміни у показниках коагулограми у порівнянні з пацієнтами 2-ї

групи. Гемотрансфузії в періопераційному періоді не потребував жоден пацієнт підгрупи Б.

**Висновки.** Застосування колоїдних розчинів при планових операціях КШ на працюючому серці призводить до порушень коагуляційного гемостазу, збільшення періопераційної крововтрати та потреби у гемотрансфузії.

**Ключові слова.** Коагуляційний гемостаз, колоїдні розчини, крововтрата, гемотрансфузія.

Abstract

**Objective.** To investigate the relationship between the use of infusion solutions and the parameters of the hemostasis system during elective off-pump coronary artery bypass grafting (CABG) surgery.

**Materials and methods.** The results of the examination and surgical treatment of 80 patients who had off-pump CABG surgery were analyzed. Patients were divided into 2 groups: 1 group (study group) - 40 patients, who were divided into 2 subgroups of 20 patients (A and B) - colloidal solutions (hydroxyethylstarch (HES) 130 / 0.4 were used in the intraoperative period - subgroup A, or 4% gelatin - subgroup B); 2-group (group of comparison) - 40 patients - in the program of infusion therapy only crystalloid solutions were included. Comparison of indicators of coagulation hemostasis, blood loss, need for blood transfusion.

**Results.** In patients of subgroup A, perioperative blood loss was higher than in patients in group 2 ( $615 \pm 191$  ml and  $438 \pm 62$  ml.,  $p = 0,0003$ ), parameters of bcoagulation hemostasis were also significantly lower at the end of the operation. 3 (15%) patients needed transfusion of red blood cells. Patients in subgroup B compared with patients in group 2 had higher blood loss ( $560 \pm 164$  ml and  $438 \pm 62$  ml.,  $p = 0,02$ ), and similar to those in subgroup A changes in coagulogram parameters compared with patients 2-d group. Blood transfusion in the perioperative period did not require any patient of subgroup B.

**Conclusion.** The use of colloidal solutions during elective off-pump CABG lead to coagulation hemostasis disorders, increased perioperative blood loss and the need for hemotransfusion.

**Keywords.** Coagulation hemostasis, colloidal solutions, blood loss, hemotransfusion.

**Вступ.** Внутрішньовенна інфузійна терапія кристалоїдними чи колоїдними розчинами під час оперативного втручання застосовується в основному під час крововтрати з метою відновлення гемодинамічної стабільності та адекватного внутрішньосудинного об'єму для підвищення доставки кисню до тканин (1). При введенні інфузійних розчинів у великих об'ємах ініціюється розведення факторів згортання, що призводить до порушення коагуляції та коагулопатії (2,3). Крім того, швидке споживання фібриногену, факторів згортання крові і тромбоцитів в результаті стійкої крововтрати посилює коагулопатію (4). Використання колоїдних розчинів показало негативний вплив на коагуляційну здатність і функцію ендотелію (5,6). Тому їх застосування обмежене у пацієнтів з політравмою та геморагічним шоком (8). Проте доцільність застосування колоїдних розчинів під час планових оперативних втручань залишається дискусійним питанням.

Коронарне шунтування (КШ) на працюючому серці, як метод хірургічного лікування ішемічної хвороби серця (ІХС), отримує все більшого розповсюдження. Особливістю анестезіологічного забезпечення даних втручань полягає в забезпеченні стабільної гемодинаміки під час операції на фоні порушеного процесу наповнення лівого шлуночку і короткочасного періоду ішемії міокарду в результаті хірургічних маніпуляцій (8). Вибір тактики інфузійної терапії досі залишається невирішеним питанням (9).

В періопераційному періоді колоїдні та кристалоїдні розчини використовуються для підтримки тканинної перфузії. Застосування колоїдних розчинів під час великих оперативних втручань є суперечливим: ні безпечність, ні ефективність гідроксиетилкрахмалу (ГЕК) 130/0,4 не продемонстровані в

системних мета-аналізах [10-11]. В порівнянні з розчинами кристалоїдів, колоїдні розчини є більш ефективними в підтриманні внутрішньосудинного об'єму в зв'язку з меншим об'ємом розподілення. Колоїдні розчини переважають кристалоїдні в ступені збільшення серцевого викиду і, як наслідок, збільшенню доставки кисню органам і тканинам (10-11). Однак розчини ГЕК мають і ряд недоліків, які обмежують широке їх застосування. Серед них: вплив на систему гемостаза (дилуційна коагулопатія, зниження концентрації фактора Віллебранда і фактора згортання VIII, а також пригнічення функції тромбоцитів), ниркову функцію (збільшення ризику гострого пошкодження нирок) (12).

Таким чином періопераційна крововтрата залежить не тільки від хірургічної техніки, а й від стану коагуляційного потенціалу крові. Тому існує зв'язок між періопераційною крововтратою та зниженням коагуляційного потенціалу, що може реєструватися в показниках тромбоеластограми при використанні колоїдних розчинів у порівнянні з кристалоїдними розчинами (2, 13). Крововтрата є незалежним предиктором периопераційних ускладнень, включаючи смерть. Більшість рандомізованих контрольованих досліджень оцінювали якість коагуляційного потенціалу за допомогою тромбоеластометрії і зробили висновок, що після введення продуктів ГЕК, в порівнянні з кристалоїдними розчинами, зменшувалась стійкість згустку [14].

Тому вибір оптимального інфузійного розчину під час КШ на працюючому серці вважається досі не вирішеним питанням.

**Мета дослідження.** Дослідити зв'язок між застосуванням інфузійних розчинів та параметрами системи гемостазу під час планових КШ на працюючому серці.

**Матеріали та методи.** В основу даного дослідження покладено матеріали клінічного обстеження та хірургічного лікування 80 пацієнтів, яким за період 2011 – 2016 рр. в ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова» НАМН України було виконане КШ на працюючому серці.

Критеріями виключення пацієнтів із дослідження були: фракція викиду лівого шлуночку <50%, доопераційний рівень креатиніну >140 мкмоль/л, передопераційний рівень гемоглобіну <120 г/л, кількість тромбоцитів <180 x10<sup>9</sup>/л, доопераційна коагулопатія, печінкова дисфункція (значення АЛТ та АСТ>40 ОД/л), повторна чи ургентна операція КШ. Антитромбоцитарні препарати (аспірин, клопідогрель, тікагрелор) були відмінені більше чим за 5 днів перед операцією, оскільки пригнічуючи функцію тромбоцитів, могли впливати на пері операційну крововтрату.

Пацієнти були розподілені на 2 групи: 1-ша група – 40 пацієнтів. Вона була розділена на 2 рівні підгрупи по 20 пацієнтів: підгрупа А - в інтраопераційному періоді пацієнтам застосовували розчин гідроксиетилкрохмалю (ГЕК) 130/0,4; підгрупа Б – пацієнти, яким в інтраопераційному періоді застосовували розчин 4% желатину; 2-га група (група порівняння) – 40пацієнтів - в програму інфузійної терапії були включені лише кристалоїдні розчини.

Лабораторний контроль включав в себе: визначення загального аналізу крові (гемоглобін, гематокрит, кількість еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів), біохімічний аналіз крові (загальний білок, глюкоза, креатинін, сечовина), електролітного, кислотно-основного та газового складу крові.

Лабораторний контроль коагуляційного гемостазу включав в себе визначення протромбінового часу (ПЧ), протромбінового індексу (ПІ), міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), активованого часткового тромбoplastиного часу (АЧТЧ), тромбоеластометрію (ТЕМ). Оцінку показників ТЕМ проводили в режимах *intem* та *extem*.

Статистичну обробку даних проведено з використанням методів варіаційної та описової статистики за допомогою пакета статистичного аналізу "StatPlus 2007 Professional". Розбіжності отриманих результатів вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ , що забезпечує 95% рівень ймовірності.

**Результати та обговорення.** Середній вік пацієнтів склав  $60,9 \pm 9,8$  та  $59,9 \pm 9,7$  років (підгрупа А та група 2) та  $58,5 \pm 11,8$  і  $59,9 \pm 9,7$  (підгрупа Б та група 2). Усі пацієнти мали стенокардію напруження різного функціонального класу, а оцінка периопераційного ризику за шкалою EUROSCORE склала  $1,33 \pm 0,4\%$  і  $1,22 \pm 0,38\%$  (підгрупа А та група 2) та  $1,31 \pm 0,34\%$  і  $1,22 \pm 0,38\%$  (підгрупа Б та група 2). Не спостерігалось достовірної різниці у показниках доопераційного рівня гемоглобіну, тромбоцитів та коагулограми (ПЧ, ПІ та МНВ), які не відхилялись від норми.

Дослідження показників коагуляційного гемостазу проводили в інтра- та післяопераційному періоді. Аналіз TEM проводили після введення всієї дози колоїдного розчину і перед введення гепарину. Така умова є важливою, оскільки гепарин є прямим антикоагулянтом і викликає зміну показників коагулограми, що є обов'язковим для проведення оперативного втручання. В середньому доза 4% желатину становила  $11,9 \pm 1,9$  мл/кг, доза розчину ГЕК 130/0,4 -  $11,7 \pm 1,5$  мл/кг. Аналізуючи результати TEM необхідно звернути увагу, що в групах, де застосовувалися колоїдні розчини, відбувалися зміни в показнику СТ (clotting time) в режимі extem, що може свідчити про недостатність факторів згортання, обумовлене гемодилуцією. Нормальним показник СТ extem вважався в межах 38-79 секунд. Інші показники TEM в обох режимах не відрізнялися від норми. В групі 2 у жодного з пацієнтів не спостерігалось відхилення показників TEM від норми. В таблиці 1 та 2 представлені показники коагуляційного гемостазу та їх порівняння між групами пацієнтів в інтра- та післяопераційному періодах.

**Таблиця 1.** Показники коагуляційного гемостазу в періопераційному періоді у пацієнтів підгрупи А та групи 2.

| Показник | Підгрупа А<br>N=20, M±SD | Група 2<br>N=40, M±SD | P |
|----------|--------------------------|-----------------------|---|
|          |                          |                       |   |

|                         |            |           |        |
|-------------------------|------------|-----------|--------|
| СТ extem, сек           | 102,1±15,4 | 66,3±5    | 0,0001 |
| ПЧ кінець операції, сек | 20,6±3,8   | 18,5±2    | 0,04   |
| ПЧ 24 години п/о, сек   | 18,6±1,6   | 17,3±1,7  | 0,02   |
| ПЧ 48 годин п/о, сек    | 18,1±0,82  | 17,7±1,4  | 0,27   |
| ПІ кінець операції, %   | 65,1±12,1  | 78,4±7,7  | 0,0002 |
| ПІ 24 години п/о, %     | 73,5±6,7   | 83,7±7,6  | 0,0001 |
| ПІ 48 годин п/о, %      | 81,1±4,3   | 84,2±6,7  | 0,08   |
| МНВ кінець операції     | 1,76±0,32  | 1,55±0,24 | 0,02   |
| МНВ 24 години п/о       | 1,58±0,28  | 1,37±0,17 | 0,006  |
| МНВ 48 годин п/о        | 1,37±0,19  | 1,34±0,16 | 0,59   |

**Таблиця 2.** Показники коагуляційного гемостазу в периопераційному періоді у пацієнтів підгрупи Б та групи 2.

| Показник                | Підгрупа Б<br>N=20, M±SD | Група 2<br>N=40, M±SD | P      |
|-------------------------|--------------------------|-----------------------|--------|
| СТ extem, сек           | 132,8±38                 | 66,3±5                | 0,0001 |
| ПЧ кінець операції, сек | 20,2±1,8                 | 18,5±2                | 0,0007 |
| ПЧ 24 години п/о, сек   | 18±1,9                   | 17,3±1,7              | 0,22   |
| ПЧ 48 годин п/о, сек    | 17,7±1,6                 | 17,2±1,4              | 0,56   |
| ПІ кінець операції, %   | 68,3±6,9                 | 78,4±7,7              | 0,0001 |
| ПІ 24 години п/о, %     | 79,4±7,8                 | 83,7±7,6              | 0,08   |
| ПІ 48 годин п/о, %      | 83,7±7,4                 | 84,2±6,7              | 0,84   |
| МНВ кінець операції     | 1,69±0,28                | 1,45±0,24             | 0,006  |
| МНВ 24 години п/о       | 1,42±0,24                | 1,37±0,17             | 0,42   |
| МНВ 48 годин п/о        | 1,34±0,18                | 1,34±0,16             | 0,91   |

Як можна побачити із таблиць 1 та 2, ПЧ, ПІ та МНВ в кінці операції були достовірно нижчими в обох підгрупах першої групи (де застосовувалися колоїдні розчини). Зміни коагуляційного гемостазу реєструвались і в показниках ТЕМ в обох підгрупах першої групи. В перші 24 години після операції в підгрупі А показники коагулограми були достовірно нижчими, але вже через 48 годин після операції відновлювалися до нормальних показників.

Розглянемо величину периопераційну крововтрати. Як в інтра- так і в післяопераційному періоді вона була вищою в обох підгрупах першої групи(у порівнянні з другою групою), де застосовувалися колоїдні розчини. Також розглянемо тривалість перебування пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії та стаціонарі після операції.

**Таблиця 3.** Порівняння периопераційної крововтрати та післяопераційного періоду пацієнтів підгрупи А та групи 2.

| Показник                                | Підгрупа А<br>N=20, M±SD | Група 2<br>N=40, M±SD | p      |
|---|--------------------------|-----------------------|--------|
| Інтраопераційна крововтрата, мл         | 615±191                  | 438±62                | 0,0003 |
| Крововтрата 24 год. п/о, мл             | 346±94                   | 278±60                | 0,009  |
| Крововтрата 48 год. п/о, мл             | 243±86                   | 168±54                | 0,002  |
| Сумарна післяопераційна крововтрата, мл | 589±148                  | 447±87                | 0,0007 |
| Гемоглобін кінець операції, г/л         | 110,4±12,2               | 126±10,1              | 0,0001 |
| Гемоглобін 48 годин п/о, г/л            | 116±8,2                  | 119,1±13,6            | 0,4    |



|  |         |         |       |
|--|---------|---------|-------|
| Час перебування у ВІТ,<br>год.           | 52±7    | 43,2±10 | 0,002 |
| Час перебування в<br>стаціонарі п/о, діб | 8,8±1,5 | 6,7±1,3 | 0,002 |

**Таблиця 4.** Порівняння периопераційної крововтрати та післяопераційного періоду пацієнтів підгрупи Б та групи 2.

| Показник                                   | Підгрупа Б<br>N=20, M±SD | Група 2<br>N=40, M±SD | p      |
|--|--------------------------|-----------------------|--------|
| Інтраопераційна<br>крововтрата, мл         | 560±164                  | 438±62                | 0,03   |
| Крововтрата 24 год. п/о,<br>мл             | 382±137                  | 278±60                | 0,03   |
| Крововтрата 48 год. п/о,<br>мл             | 184±89                   | 168±54                | 0,49   |
| Сумарна післяопераційна<br>крововтрата, мл | 566±197                  | 447±87                | 0,01   |
| Гемоглобін кінець<br>операції, г/л         | 114,9±9,1                | 126±10,1              | 0,0008 |
| Гемоглобін 48 годин п/о,<br>г/л            | 118,8±9,1                | 119,1±13,6            | 0,93   |
| Час перебування у ВІТ,<br>год.             | 46,5±7,6                 | 43,2±10               | 0,24   |
| Час перебування в<br>стаціонарі п/о, діб   | 7,1±1,1                  | 6,7±1,3               | 0,3    |

Рівень гемоглобіну в кінці операції у пацієнтів обох підгруп першої групи був достовірно нижчим, ніж у пацієнтів другої групи.

В зв'язку з підвищеною крововтратою, 3 (15%) пацієнтів підгрупи А потребували трансфузії еритроцитарної маси в післяопераційному періоді. Також у 2-х пацієнтів підгрупи А в післяопераційному періоді було зареєстровано підвищення креатиніну крові вище 160 мкмоль/л.

Час знаходження у відділенні інтенсивної терапії та стаціонарі був вищим в групі пацієнтів, яким застосовували розчин ГЕК 130/0,4 (підгрупа А групи 1). Госпітальна летальність була нульовою в обох групах.

### **Висновки.**

1. Використання колоїдних розчинів призводить до порушень показників коагуляційного гемостазу.
2. Тромбоеластометрія довела свою ефективність у ранній діагностиці порушень коагуляційного гемостазу під час використання колоїдних розчинів, а не лише при масивній крововтраті.
3. Використання розчинів ГЕК збільшує періопераційну крововтрату, потребу в гемотрансфузії та час перебування в стаціонарі.
4. Під час планових оперативних втручань перевагу слід надавати кристалоїдним інфузійним розчинам в якості базових.

### **Підтвердження**

**Фінансування.** Робота виконана в межах державного фінансування планової науково-дослідної роботи.

### **Інформація про внесок кожного учасника.**

Мазур А.П. – концепція та дизайн дослідження;

Гурін П.В. – збір та обробка матеріалів, математичні розрахунки, написання тексту;

Бабіч М.М. – збір та обробка матеріалу, аналіз літературних джерел.

**Конфлікт інтересів.** Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

**Згода на публікацію.** Всі автори дали згоду на публікацію цього рукопису.

## References

1. Yanala UR, Johanning JM, Pipinos II, High RR, Larsen G, Velander WH, Carlson MA. Fluid administration rate for uncontrolled intraabdominal hemorrhage in swine. PLoS One. 2018 Nov 29;13(11):e0207708. doi: 10.1371/journal.pone.0207708. eCollection 2018.
2. Rasmussen KC, Johansson PI, Hoejskov M, et al. Hydroxyethyl starch reduces coagulation competence and increase blood loss during major surgery. Results from a randomized controlled trial. Ann Surg 2014; 2:249–254.
3. Hung MH, Zou C, Lin FS, et al. New 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 does not increase blood loss during major abdominal surgery – a randomized, controlled trial. J Formos Med Assoc 2014; 113:429–435.
4. Krzych ŁJ, Czempik PF. Hooves better than potatoes: in vitro effects of balanced crystalloid and colloids on functional parameters of coagulation and fibrinolysis. Pol Arch Intern Med. 2017 Mar 21;127(3):209-211. doi: 10.20452/pamw.3981. Epub 2017 Mar 21.
5. Fenger-Eriksen C. Acquired fibrinogen deficiency caused by artificial colloid plasma expanders. Wien Klin Wochenschr. 2010;122(Suppl 5):S21–2.
6. Fenger-Eriksen C, Moore GW, Rangarajan S, Ingerslev J, Sorensen B. Fibrinogen estimates are influenced by methods of measurement and hemodilution with colloid plasma expanders. Transfusion. 2010;50(12):2571–6.
7. Chang R, Holcomb JB. Optimal fluid therapy for traumatic hemorrhagic shock. Crit Care Clin. 2017;33(1):15–36.

8. Zangrillo A<sup>1</sup>, Gerli C, Landoni G, Sparicio D, Roberti A, Sottocorna O, Mantovani L, Scandroglio AM, Crescenzi G. Anesthesiological management and outcome of 100 "beating heart" coronary artery bypass grafting. *Minerva Anestesiol.* 2006 Oct;72(10):827-39.

9. Van Der Linden P, James M, Mythen M, Weiskopf RB. Safety of modern starches used during surgery. *Anesthesia&Analgesia*, 2013;116(1):35-48.

10. Patel A, Waheed U, Brett S J. Randomised trials of 6% tetrastarch (hydroxyethyl starch 130/0.4 or 0.42) for severe sepsis reporting mortality: systematic review and meta-analysis. *IntCareMed* 2013; 39:811–822.

11. Gattas DJ, Dan A, Myburgh J, et al. Fluid resuscitation with 6 % hydroxyethyl starch (130/0.4 and 130/0.42) in acutely ill patients: systematic review of effects on mortality and treatment with renal replacement therapy. *IntensiveCareMed* 2013; 39:558–568.

12. Güneş I, Süngü N, Kılıçarslan A, Şıvgın V, Alkan M, Küçük A, Boyunağa H, Ünal Y, Arslan M. Effects of hydroxyethyl starch 130/0.4 on the kidney tissue of rats with ureteral obstruction. *Drug Des Devel Ther.* 2018 Sep 20;12:3061-3070. doi: 10.2147/DDDT.S165695. eCollection 2018.

13. Rasmussen KC. Effect of perioperative colloid and crystalloid fluid therapy on coagulation competence, haemorrhage and outcome. *Dan Med J.* 2016 Sep;63(9). pii: B5281.

14. Hung MH, Zou C, Lin FS, et al. New 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 does not increase blood loss during major abdominal surgery – a randomized, controlled trial. *J Formos Med Assoc* 2014; 113:429–435.

Mazur Andriy P. –MD, Doctor of Sci (Med), Professor.

Head of the department of anesthesiology and intensive care A.A. Shalimov  
National institute of surgery and transplantology National academy of medical science of Ukraine.

+380444082311  
Paracelsus@ukr.net

Gurin Pavlo - anesthesiologist of the department of general and transplantation anesthesiology A.A.Shalimov National institute of surgery and transplantology National academy of medical science of Ukraine.

p\_gurin@i.ua  
Orcid.org/0000-0002-2234-1258  
+38097-951-13-78

Babich Maksim - anesthesiologist of the department of general and transplantation anesthesiology A.A.Shalimov National institute of surgery and transplantology National academy of medical science of Ukraine.