Особенности изменений в системе гемостаза у пациентов с мочекаменной болезнью

А.Г. Бережной, С.С. Дунаевская, А.О. Мамонтов, М.А. Бережная

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: выявление характерных особенностей нарушений коагуляционного звена гемостаза у пациентов с мочекаменной болезнью (МКБ) на фоне развития геморрагических осложнений в раннем послеоперационном периоде.

Материал и методы: в исследование вошли 174 пациента с МКБ, которым проводились урологические оперативные вмешательства. Дистанционная литотрипсия (ДЛТ) была выполнена 41 пациенту (23,6±1,41%), перкутанная нефролитотомия — 40 (23,0±1,27%), перкутанная мини-нефролитотомия — 62 (35,6±1,03%), уретероскопия и контактная литотрипсия — 31 (17,8±1,23%). Консервативная терапия назначалась с учетом особенностей течения послеоперационного периода и согласно клиническим рекомендациям. Пациенты были разделены на 2 клинические группы: I группу составили 93 пациента, у которых в послеоперационном периоде не было диагностировано геморрагических осложнений, II группу составил 81 пациент с геморрагическими осложнениями различной степени тяжести. До и на 3-е сут после операции были исследованы следующие показатели системы гемостаза: активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, протромбиновый индекс, D-димер, международное нормализованное отношение, концентрация фибриногена в плазме, растворимые фибрин-мономерные комплексы в плазме, активность антитромбина III, количество тромбоцитов в крови, агрегация тромбоцитов на агрегометре спонтанная и АДФ-индуцированная, протеин С. Отбор образцов крови для определения вышеперечисленных показателей проводили в предоперационном периоде и на 3-е сут после операции.

Результаты исследования: при МКБ коагуляционное звено гемостаза характеризуется формированием хронической гиперкоагуляции, с отсутствием острой тромбинемии и умеренным повышением концентрации фибриногена. У пациентов II исследуемой группы также возрастала активность факторов протромбинового комплекса. В раннем послеоперационном периоде звено гемостаза представлено высоким уровнем тромбинемии в сочетании с признаками хронометрической гиперкоагуляции, фибриногемией и активностью факторов протромбинового комплекса.

Заключение: пациентам с прогнозируемым высоким риском развития геморрагических осложнений необходим индивидуальный подход к выбору тактики оперативного лечения и проведения терапии в послеоперационном периоде, направленной на достижение гемостатического эффекта.

Ключевые слова: уrolитиаз, гемостаз, нефролитотомия, литотрипсия, послеоперационные осложнения, геморрагические осложнения.

Для цитирования: Бережной А.Г., Дунаевская С.С., Мамонтов А.О., Бережная М.А. Особенности изменений в системе гемостаза у пациентов с мочекаменной болезнью. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(2):101–104. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-2-101-104.

Hemostasis defects in patients with urolithiasis

A.G. Berezhnoy, S.S. Dunaevskaya, A.O. Mamontov, M.A. Berezhnaya

Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to identify typical defects of coagulation (as a component of hemostasis) in patients with urolithiasis who develop early postoperative hemorrhagic complications.

Patients and Methods: 174 patients with urolithiasis who underwent urological surgeries were enrolled in the study. Shock-wave lithotripsy was performed in 41 patients (23.6±1.41%), percutaneous nephrolitholapaxy in 40 patients (23.0±1.27%), percutaneous mini-nephrolitholapaxy in 62 patients (35.6±1.03%), and ureteroscopic lithotripsy in 31 patients (17.8±1.23%). Conservative treatment was prescribed considering postoperative specifics and according to clinical guidelines. Patients were subdivided in two groups. Group I included 93 patients without postoperative hemorrhagic complications. Group II included 81 patients with postoperative hemorrhagic complications of various severity. Before and 3 days after the surgery, the following parameters of hemostasis were measured: activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), thrombin time (TT), prothrombin index (PI), the level of D-dimer, international normalized ratio (INR), plasma level of fibrinogen, plasma level of soluble fibrin monomer complexes (SFMCs), antithrombin III activity, platelet count, spontaneous and ADP-induced platelet aggregation, and the level of protein C.

Results: in urolithiasis, hemostasis is characterized by chronic hypercoagulation and moderate increase in fibrinogen levels without acute thrombinemia. Additionally, in group II, the activity of prothrombin complex factors was elevated. High thrombinemia, signs of chronometric hypercoagulation, fibrinogenemia, and activity of prothrombin complex factors are typical for early postoperative period.

Conclusion: patients with high predictable risk of hemorrhagic complications require individual choice of surgical strategy and postoperative management to provide hemostatic efficacy.

Keywords: urolithiasis, hemostasis, nephrolitholapaxy, lithotripsy, postoperative complications, hemorrhagic complications.

For citation: Berezhnoy A.G., Dunaevskaya S.S., Mamontov A.O., Berezhnaya M.A. Hemostasis defects in patients with urolithiasis. Russian Medical Review. 2020;4(2):102–104. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-2-101-104.

ВВЕДЕНИЕ

Мочекаменная болезнь (МКБ) продолжает занимать лидирующее место в повседневной практике врача-уролога. Актуальность проблемы изучения МКБ обусловлена распространенностью заболевания и тем фактом, что оно чаще встречается у лиц в возрасте от 40 до 50 лет [1, 2].

Несмотря на стремительное развитие хирургических технологий лечения МКБ, частота послеоперационных осложнений по-прежнему высока и в зависимости от метода операции и подходов к оценке тяжести осложнений колеблется в пределах 10–25% [3, 4]. Наибольшую угрозу для жизни пациентов представляют геморрагические осложнения, возникающие при применении как перкутанных, так и дистанционных методов оперативного лечения. Развитие геморрагических осложнений проявляется в форме макрогематурии (4% случаев после дистанционной литотрипсии и литоэкстракции) или внутри- или околопочечной гематомы (1% случаев) [5–8]. После эндоскопических вмешательств гематурия по нефростоме или при самостоятельном мочеиспускании наблюдается в 2–4,8% случаев, в т. ч. 0,7–1,4% пациентов требуется переливание компонентов крови (IIIa — степень тяжести послеоперационных осложнений согласно усовершенствованной классификации Clavien — Dindo) [9, 10].

Целью работы является выявление характерных особенностей нарушений коагуляционного звена гемостаза у пациентов с МКБ на фоне развития геморрагических осложнений раннего послеоперационного периода.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 174 пациента с МКБ, которым проводили оперативные вмешательства в урологическом отделении ДКБ ОАО «РЖД» на ст. Красноярск в период с 2015 г. по 2018 г. Диагноз МКБ был установлен на основании клинко-инструментальных данных. Дистанционная литотрипсия (ДЛТ) была выполнена 41 пациенту (23,6±1,41%), перкутанная нефролитотомия — 40 (23,0±1,27%), перкутанная мини-нефролитотомия — 62 (35,6±1,03%), уретероскопия и контактная литотрипсия — 31 (17,8±1,23%). Консервативная терапия назначалась с учетом особенностей течения послеоперационного периода и согласно клиническим рекомендациям. Пациенты были разделены на 2 клинические группы: I группу составили 93 пациента, у которых в послеоперационном периоде не было диагностировано геморрагических осложнений, II группу составил 81 пациент с геморрагическими осложнениями различной степени тяжести.

Были исследованы следующие показатели системы гемостаза: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), D-димер, международное нормализованное отношение (МНО), концентрация фибриногена в плазме, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) в плазме, активность антитромбина III, количество тромбоцитов в крови, агрегация тромбоцитов на агрегометре спонтанная и АДФ-индуцированная,

протеин С. Отбор образцов крови для определения вышеперечисленных показателей проводили в предоперационном периоде и на 3-е сут после операции.

Полученные данные обработаны статистически. Характер распределения исследуемых величин оценивали на основании теста Шапиро — Уилкса. Исследуемые величины не соответствовали нормальному распределению. При характере распределения, отличном от нормального, описательная статистика представлена в виде медианы (Me), 25 и 75 процентилей. Для выявления достоверных различий в группах применяли методы непараметрической статистики — критерии Манна — Уитни. Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали равным 0,05. Статистический анализ данных проведен с помощью пакета анализа Ms Excel 10.0, программ Statistica for Windows 6.0. и SPSS Statistics V. 17.0. Результаты статистической обработки сведены в таблицы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Возраст пациентов, страдающих МКБ, в нашем исследовании составлял от 19 до 82 лет, при этом медиана по возрасту составила 54 [37; 69] года. Оценивая показатели коагуляционного звена гемостаза у пациентов I группы, мы выявили снижение показателей РФМК — 3,0 [2,6; 3,4] мг / 100 мл и индуцированной аденозиндифосфатом (АДФ) агрегации тромбоцитов на агрегометре — 17,3 [15,7; 19,9]%, остальные исследуемые параметры находились в пределах средних контрольных значений. Таким образом, у пациентов I группы в предоперационном периоде присутствовали признаки хронометрической гиперкоагуляции, маркеры острой тромбинемии не были выявлены, активность факторов протромбинового комплекса была нормальной, конечный этап фибринообразования не был нарушен. Низкая первичная агрегационная активность тромбоцитов при стимуляции АДФ свидетельствовала о наличии тромбоцитопатии, внутренний механизм активации фибринолиза не был нарушен.

Анализируя показатели пациентов II группы, мы зарегистрировали повышение АЧТВ до 42,7 [39,6; 44,1] с, ПВ — до 16,6 [14,3; 18,7] с, ТВ — до 22,8 [19,1; 24,7] с, ПТИ — до 113 [100,1; 124,3]%, уровня D-димера — до 737 [652,7; 798,3] нг/мл, фибриногена — до 5,1 [4,3; 6,5] г/л. Остальные параметры коагуляционного звена гемостаза находились в пределах средних контрольных значений. Гемостаз у пациентов II группы характеризовался хронической гиперкоагуляцией. Маркеры острой тромбинемии не были выявлены. Отмечено было повышение активности факторов протромбинового комплекса и концентрации фибриногена. Данные представлены в таблице 1.

На 3-е сут после операции у пациентов I группы регистрировалось наличие РФМК 4,0 [2,5; 4,7] мг / 100 мл, а также повышение активности факторов свертывания. В пределах референсных значений были следующие параметры системы гемостаза: D-димер, МНО, концентрация фибриногена, количество тромбоцитов, нормальная спонтанная и стимулированная агрегационная активность тром-

Таблица 1. Показатели коагуляционного звена гемостаза у пациентов с мочекаменной болезнью в предоперационном периоде
Table 1. Preoperative coagulation parameters in patients with urolithiasis

Показатели Parameters	Референсные значения Reference values	I группа (n=93) Group I (n=93)	II группа (n=81) Group II (n=81)
АЧТВ, с / APPT, sec	28,0–34,0	24,2 [21,9; 26,4]	42,7 [39,6; 44,1]* **
ПВ, с / PT, sec	12,1	11,0 [9,5; 13,1]	16,6 [14,3; 18,7]* **
ТВ, с / TT, sec	9,0–14,0	15,8 [14,3; 17,8]*	22,8 [19,1; 24,7]* **
ПТИ, % / PI, %	80–100	71 [64,2; 78,7]*	113 [100,1; 124,3]**
D-димер, нг/мл / D-dimer, ng/ml	≤250	150 [123,3; 174,8]*	737 [652,7; 798,3]* **
МНО / INR	2,0–3,0	1,23 [0,88; 1,29]*	1,02 [0,93; 1,17]*
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/l	2,0–4,0	3,2 [2,8; 4,1]	5,1 [4,3; 6,5]* **
РФМК в плазме, мг / 100 мл / Plasma SFMCs, mg / 100 ml	≥3,5	3,0 [2,6; 3,4]	4,4 [3,3; 5,8]
Активность антитромбина III, % / Antithrombin III activity, %	80,0–120,0	83,1 [78,5; 85,3]	116,9 [101,1; 123,4]**
Тромбоциты, ×1000/мкл / Platelets, ×1000/μl	15,0–400,0	234,2 [212,8; 265,9]	353 [321,8; 377,9]**
Агрегация тромбоцитов на агрегометре, спонтанная, % агрегации Spontaneous platelet aggregation, % of aggregation	0–2,0	0,2 [0,0; 0,3]	0,4 [0,1; 0,6]
Агрегация тромбоцитов на агрегометре, АДФ-индуцированная, % агрегации ADP-induced platelet aggregation, % of aggregation	34,0–57,0	17,3 [15,7; 19,9]*	42,4 [39,3; 45,9]**
Протеин С / Protein C	0,7–1,3	0,82 [0,62; 1,06]	1,05 [0,81; 1,14]

Примечание. р* – достоверность различия между показателями контроля и исследуемой группы; р** – достоверность различия между показателями I и II групп.

Note. р* – significance of differences between reference values and study group; р** – significance of differences between group I and group II.

Таблица 2. Показатели коагуляционного звена гемостаза у пациентов с мочекаменной болезнью на 3-е сут после операции
Table 2. Postoperative (day 3) coagulation parameters in patients with urolithiasis

Показатели Parameters	Референсные значения Reference values	I группа (n=93) Group I (n=93)	II группа (n=81) Group II (n=81)
АЧТВ, с / APPT, sec	28,0–34,0	28,4 [22,3; 31,2]	44,6 [37,1; 47,2]* **
ПВ, с / PT, sec	12,1	14,5 [11,9; 16,7]	17,3 [15,3; 19,8]**
ТВ, с / TT, sec	9,0–14,0	16,2 [13,1; 18,5]*	25,1 [21,3; 27,6]* **
ПТИ, % / PI, %	80–100	83 [67,3; 89,1]	117 [103,1; 128,4]* **
D-димер, нг/мл / D-dimer, ng/ml	≤250	210 [175,1; 237,2]	865 [653,4; 954,4]* **
МНО / INR	2,0–3,0	2,12 [1,24; 2,46]	1,34 [0,97; 1,76]**
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/l	2,0–4,0	2,6 [2,1; 3,8]	6,2 [4,4; 7,8]* **
РФМК в плазме, мг/100 мл / Plasma SFMCs, mg/100 ml	≥3,5	4,0 [2,5; 4,7]*	4,7 [3,1; 5,9]*
Активность антитромбина III, % / Antithrombin III activity, %	80,0–120,0	61,2 [52,3; 81,4]*	75,4 [62,1; 97,2]**
Тромбоциты, ×1000/мкл / Platelets, ×1000/μl	15,0–400,0	321,4 [256,4; 378,0]	368,7 [314,2; 386,2]
Агрегация тромбоцитов на агрегометре, спонтанная, % агрегации Spontaneous platelet aggregation, % of aggregation	0–2,0	0,5 [0,1; 0,8]	0,7 [0,3; 0,9]
Агрегация тромбоцитов на агрегометре, АДФ-индуцированная, % агрегации ADP-induced platelet aggregation, % of aggregation	34,0–57,0	23,2 [18,7; 26,4]*	32,1 [25,6; 43,5]**
Протеин С / Protein C	0,7–1,3	0,76 [0,54; 0,97]	1,21 [0,94; 1,42]

Примечание: р* – достоверность различия между показателями контроля и исследуемой группы; р** – достоверность различия между показателями I и II групп.

Note: р* – significance of differences between reference values and study group; р** – significance of differences between group I and group II.

боцитов и активность физиологического антикоагулянта протеина С. Было определено статистически значимое (по сравнению с референсным значением) снижение активности антитромбина III — 61,2 [52,3; 81,4]%. При анализе коагуляционного звена гемостаза на 3-е сут после операции у пациентов II группы обращало на себя внимание наличие высокого уровня тромбинемии (РФМК 4,7 [3,1; 5,9] мг / 100 мл) в сочетании с признаками хронометрической гиперкоагуляции. Была повышена активность

факторов протромбинового комплекса: ПВ — до 17,3 [15,3; 19,8] с, ТВ — до 25,1 [21,3; 27,6] с, ПТИ — до 117 [103,1; 128,4]%, показатель МНО находился в пределах референсных значений. Фибриногенемия достигла значений 6,2 [4,4; 7,8] г/л. На фоне нормальных значений спонтанной агрегации тромбоцитов было зарегистрировано снижение агрегационной активности при стимуляции АДФ. Показатель протеина С был в пределах средних контрольных значений. Данные представлены в таблице 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном исследовании было установлено, что при развитии МКБ коагуляционное звено гемостаза характеризуется формированием хронической гиперкоагуляции с отсутствием острой тромбоцитопении и умеренным повышением концентрации фибриногена. У пациентов II исследуемой группы также возрастает активность факторов протромбинового комплекса. В раннем послеоперационном периоде звено гемостаза представлено высоким уровнем тромбоцитопении в сочетании с признаками хронометрической гиперкоагуляции, фибриногемией и активностью факторов протромбинового комплекса. Отличительным для II исследуемой группы было увеличение концентрации маркера повышенного образования и распада тромбов. Таким образом, пациентам с прогнозируемым высоким риском развития геморрагических осложнений необходим индивидуальный подход к выбору тактики оперативного лечения и проведения терапии в послеоперационном периоде, направленной на достижение гемостатического эффекта.

Литература

1. Дзеранов Н.К., Лыков А.В. Амбулаторная дистанционная литотрипсия — за и против. Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2011;34:74–75.
2. Капсаргин Ф.П., Юсенко Е.В., Зуева Л.Ф. и др. Применение метода ионной хромотографии в метафилактике мочекаменной болезни. Сибирское медицинское обозрение. 2015;2(92):41–46.
3. Малхасян В.А., Семенякин И.В., Иванов В.Ю. и др. Обзор осложнений перкутанной нефролитотомии и методов их лечения. Урология. 2018;4:147–153.
4. Хасигов А.В., Хажоков М.А., Белоусов И.И., Коган М.И. Дистанционная литотрипсия или перкутанная нефролитотомия крупных и коралловидных камней: технические особенности и осложнения. Уральский медицинский журнал. 2013;4(109):95–100.
5. Бережной А.Г., Дябкин Е.В., Капсаргин Ф.П., Залевский А.А. Топографо-анатомическое обоснование использования оперативного доступа к почке. Новости хирургии. 2012;20(4):75–80.

6. Жебентьев А.А. Консервативное лечение и дистанционная литотрипсия при лечении мочекаменной болезни. Вестник ВГМУ. 2007;6(3):5–12.
7. Журавлев В.Н., Данилов В.О., Баженов И.В. и др. Перкутанная нефролитотрипсия: алгоритм действий при выявлении кровотечения из почечных сосудов. Уральский медицинский журнал. 2016;1(134):10–13.
8. Россоловский А.Н., Чехонацкая М.Л., Захарова Н.Б. и др. Динамическая оценка состояния почечной паренхимы у больных после дистанционной ударно-волновой литотрипсии камней почек. Вестник урологии. 2014;2:3–14.
9. Дутов В.В. Дистанционная ударно-волновая литотрипсия: назад в будущее. РМЖ. 2014;29:2077.
10. Трапезникова М.Ф., Дутов В.В., Румянцев А.А., Туманян В.Г. Дистанционная ударно-волновая литотрипсия в лечении уролитиаза дистопированных почек. Саратовский научно-медицинский журнал. 2011;S2(7):245–248.

References

1. Dzeranov N.K., Lykov A.V. Ambulatory distance lithotripsy — pros and cons. Nauchno-meditsinskiy vestnik Tsentral'nogo Chernozem'ya. 2011;34:74–75 (in Russ.).
2. Kapsargin F.P., Yusenko E.V., Zueva L.F. et al. The use of ion chromatography in the metaphylaxis of urolithiasis. Sibirskoye meditsinskoye obozreniye. 2015;2(92):41–46 (in Russ.).
3. Malkhasyan V.A., Semenyakin I.V., Ivanov V.Yu. et al. A review of the complications of percutaneous nephrolithotomy and methods for their treatment. Urologiya. 2018;4:147–153 (in Russ.).
4. Khasigov A.V., Khazhokov M.A., Belousov I.I., Kogan M.I. Remote lithotripsy or percutaneous nephrolithotomy of large and coral stones: technical features and complications. Ural'skiy meditsinskiy zhurnal. 2013;4(109):95–100 (in Russ.).
5. Berezhnoy A.G., Dyabkin E.V., Kapsargin F.P., Zalevsky A.A. Topographic and anatomical rationale for the use of operative access to the kidney. Novosti khirurgii. 2012;20(4):75–80 (in Russ.).
6. Zhebentyev A.A. Conservative treatment and distance lithotripsy in the treatment of urolithiasis. Vestnik VGMU. 2007;6(3):5–12 (in Russ.).
7. Zhuravlev V.N., Danilov V.O., Bazhenov I.V. et al. Percutaneous nephrolithotripsy: an algorithm of actions in detecting bleeding from renal vessels. Ural'skiy meditsinskiy zhurnal. 2016;1(134):10–13 (in Russ.).
8. Rossolovsky A.N., Chekhonatskaya M.L., Zakharova N.B. et al. Dynamic assessment of the state of the renal parenchyma in patients after distant shock wave lithotripsy of kidney stones. Vestnik urologii. 2014;2:3–14 (in Russ.).
9. Dutoy V.V. Remote Shock Wave Lithotripsy: Back to the Future. RMJ. 2014;29:2077 (in Russ.).
10. Trapeznikova M.F., Dutoy V.V., Rumyantsev A.A., Tumanyan V.G. Remote shock wave lithotripsy in the treatment of urolithiasis of dystopic kidneys. Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal. 2011;S2(7):245–248 (in Russ.).

Сведения об авторах:

Бережной Александр Григорьевич — к.м.н., доцент кафедры урологии, андрологии и сексологии, Институт последипломного образования, ORCID iD 0000-0002-7487-8671;
Дунаевская Светлана Сергеевна — профессор, д.м.н., профессор кафедры общей хирургии им. проф. М.И. Гульмана, ORCID iD 0000-0002-0817-9573;

Мамонтов Артем Олегович — ординатор кафедры урологии, андрологии и сексологии, Институт последипломного образования, ORCID iD 0000-0002-0500-5332;

Бережная Мария Александровна — студентка 3 курса лечебного факультета, ORCID iD 0000-0001-8427-4057.

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1.

Контактная информация: Дунаевская Светлана Сергеевна, e-mail: vikto-potapenk@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 09.02.2020.

About the authors:

Aleksandr G. Berezhnoy — MD, PhD, associate professor of the Department of Urology, Andrology, and Sexology of the Institute of Postgraduate Education, ORCID iD 0000-0002-7487-8671;

Svetlana S. Dunaevskaya — MD, PhD, Professor, professor of Prof. M.I. Gul'man Department of General Surgery, ORCID iD 0000-0002-0817-9573;

Artem O. Mamontov — MD, resident of the Department of Urology, Andrology, and Sexology of the Institute of Postgraduate Education, ORCID iD 0000-0002-0500-5332;

Mariya A. Berezhnaya — Student of the 3rd course of Medical Faculty, ORCID iD 0000-0001-8427-4057.

Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. 1, Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation.

Contact information: Svetlana S. Dunaevskaya, e-mail: vikto-potapenk@yandex.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 09.02.2020.