doi : 10.52485/19986173_2021_4_55
УДК 616.379 – 008.64

**Евсеев А.В., Гирш А.О., Степанов С.С., Стуканов М.М.,
Черненко С.В., Клементьев А.В., Чумаков П.А.**

АНАЛИЗ КИНЕТИКИ И ВЗАИМОСВЯЗИ ТРОМБОЦИТОВ С ЛЕЙКОЦИТАМИ У БОЛЬНЫХ ПРИ ОСУЩЕСТВЛЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12

Цель исследования. *Осуществить анализ кинетики тромбоцитов с лейкоцитами, а также раскрыть механизм их взаимосвязи при реализации различных вариантов плановой периоперационной жидкостной поддержки у больных для лоцирования ее наилучшей модели.*
Материал и методы. *В исследование было 80 пациентов, распределенных на две группы. В I группе жидкостное обеспечение осуществлялась раствором Рингера, а у группы II стерофундином. Определяли: дефицит/избыток оснований во внеклеточной жидкости, а также в венозной крови и ее pH, содержание хлора, кальция ионизированного и магния, количество тромбоцитов и лейкоцитов, активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение и фибриноген. Исследования проводили до начала жидкостного обеспечения, а также через 12, 24, 48 и 72 часа после операции. Статистическое исследование осуществляли с помощью непараметрического сравнительного и корреляционного анализов.*
Результаты. *У пациентов I группы, в отличие от больных II группы, зафиксировано увеличение содержания Cl^-, инициирующего закисление крови, что обусловливало снижение Mg^{2+}, а также повышение Ca^{2+} в крови, способствующего возрастанию ее гемостатического потенциала и системного воспаления. У пациентов I группы, по сравнению с больными II группы, было выявлено увеличение количества тромбоцитов и лейкоцитов. Взаимосвязь уровня тромбоцитов с содержанием лейкоцитов у пациентов I группы подтверждалась корреляционным анализом. Идентифицированные у пациентов I группы негативные изменения параметров гемостаза, системного воспаления, электролитного и кислотно-щелочного состава плазмы крови, имеют между собой корреляционные взаимосвязи.*
Заключение. *Использование у пациентов раствора Рингера, по сравнению с больными, получавшими стерофундин изотонический, инициировало у них увеличение количества тромбоцитов и лейкоцитов. Между тромбоцитами и лейкоцитами пациентов, получавших раствор Рингера, существует корреляционная взаимосвязь.*
Ключевые слова*: периоперационная жидкостная поддержка, лейкоциты, тромбоциты*

**Yevseyev A.V., Girsh A.O., Stepanov S.S., Stukanov M.M.,
Chernenko S.V., Klement'yev A.V., Chumakov P.A.**

ANALYSIS OF THE KINETICS AND RELATIONSHIP OF PLATELETS WITH LEUKOCYTES IN PATIENTS WITH VARIOUS OPTIONS FOR PERIOPERATIVE INFUSION THERAPY

Omsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 644099, Omsk, st. Lenina, 12

Purpose of the study*. To analyze the kinetics of platelets with leukocytes, as well as to reveal the mechanism of their relationship in the implementation of various options for planned perioperative fluid support in patients to locate its best model.*
Material and methods*. The study included 80 patients, divided into two groups. In group I, fluid supply was carried out with Ringer's solution, and in group II with sterofundin. Determined: deficiency/excess of bases in the extracellular fluid, as well as in venous blood and its pH, the content of chlorine, ionized calcium and magnesium, the number of platelets and leukocytes, activated partial thromboplastin time, international normalized ratio and fibrinogen. The studies were carried out before the beginning of fluid supply, as well as 12, 24, 48 and 72 hours after the operation. Statistical research was carried out using nonparametric comparative and correlation analyzes.*

Results. *In patients of group I, in contrast to patients in group II, an increase in the content of Cl^- was recorded, which initiated blood acidification, which led to a decrease in Mg^{2+}, as well as an increase in Ca^{2+} in the blood, which contributed to an increase in its hemostatic potential and systemic inflammation. In patients of group I, compared with patients in group II, an increase in the number of platelets and leukocytes was revealed. The interdependence of platelets with leukocytes in patients of group I was confirmed by a correlation. The negative changes in the exponents of hemostasis, systemic inflammation, electrolyte and acid-base composition of blood plasma identified in patients of group I are involved in correlations.*
Conclusion. *The use of Ringer's solution in patients, in comparison with patients receiving isotonic sterofundin, initiated an increase in the number of platelets and leukocytes in them. The relationship between platelets and leukocytes in patients treated with Ringer's solution is confirmed by the revealed correlation.*
Key words. *perioperative fluid support, leukocytes, platelets*

Ранний послеоперационный период, даже у плановых хирургических пациентов, сопровождается развитием системного воспаления, причинами которого могут быть как избыточная продукция его медиаторов в результате хирургической травмы, так и неадекватность анестезиологического пособия, в частности такой его составляющей, как инфузионная терапия [1]. Инфузионная терапия может способствовать развитию системного воспаления у больных за счет нескольких причин [2]. Самой опасной причиной его развития является введение в сосудистое русло больного слишком малого или слишком большого объема жидкости, обуславливающего развитие либо гиповолемии, либо гиперволемии [3]. Также одной из причин искусственного индуцирования системного воспаления у хирургических больных является использование в периоперационной инфузионной терапии кристаллоидных растворов, имеющих несбалансированный качественный состав, способствующий не только повреждению гликокаликса эндотелия сосудов (прямая инициации воспаления), но и неблагоприятным изменениям гемостаза, электролитного и кислотно-щелочного состава крови, которые опосредованно эволюционируют и катализируют реакции воспаления [1, 4]. В связи с этим, оправданным представляется оценка влияния различных схем периоперационного волемического возмещения на кинетику тромбоцитов и лейкоцитов как активаторов и регуляторов воспалительных и иммунных реакций, и их связь с экспонентами гомеостаза для раскрытия опосредованных механизмов возникновения и прогрессирования системного воспаления у больных, оперированных в плановом порядке в раннем послеоперационном периоде.

Цель исследования. Осуществить анализ кинетики тромбоцитов с лейкоцитами, а также раскрыть механизм их взаимосвязи при реализации различных вариантов плановой периоперационной жидкостной поддержки у больных для установления ее наилучшей модели.

Материалы и методы. В открытое проспективное когортное рандомизированное (методом конвертов) клиническое исследование было включено 80 пациентов (средний возраст 66,6 (53; 79) лет), которым проводилось плановое оперативное лечение для тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. Критериями включения в исследование были: 1) плановая госпитализация; 2) возраст пациентов от 40 до 80 лет; 3) коксартроз с болевым синдромом, не купируемым консервативной терапией, в анамнезе болезни, приводящий к функциональной недостаточности III степени; 4) наличие абсолютных показаний к оперативному лечению; 5) отсутствие показаний к предоперационной волемической коррекции; 6) анестезиологический риск не более III класса по шкале Американского общества анестезиологов (ASA). Критериями исключения из исследования являлись:

1) возраст младше 40 и старше 80 лет;
2) лечение гормональными препаратами;
3) онкологические заболевания с отсутствием или наличием лучевой и химиотерапия в анамнезе;
4) компенсированный или декомпенсированный сахарный диабет 1 или 2 типа;
5) масса тела более 100 кг;
6) отказ от участия в исследовании либо участие в другом исследовании;

7) наличие противопоказаний для проведения спинально-эпидуральной анестезии;
8) имеющиеся показания для трансфузии компонентов крови в интра- и послеоперационном периодах.

Все пациенты были распределены на две группы в зависимости от проводимой схемы периоперационного жидкостного обеспечения, которая у группы I (40 человек) осуществлялась раствором Рингера, а у группы II (40 человек) – стерофундином изотоническим. Масса тела пациентов в I группе была 88 (45; 100) кг, а во II – 85 (53; 100) кг. У всех наблюдаемых пациентов имелась сопутствующая хроническая патология, поэтому анестезиологический риск соответствовал II и III классу по шкале ASA. До оперативного лечения всем пациентам осуществляли антибиотикопрофилактику цефалоспоринами I поколения в дозе 1,5 (1; 2) грамма однократно. До начала оперативного лечения инфузионная терапия всем пациентам групп I и II не проводилась. Объём (9 мл/кг/час) интраоперационного волемического обеспечения рассчитывался на основании данных, рекомендованных для оперативных вмешательств большого объема и значительной травматичности [1, 3]. В связи с этим, объём интраоперационного волемического обеспечения в I группе составил 1445 (1400; 1500) мл, во II – 1439 (1300; 1500) мл. Волемическое обеспечение у всех пациентов происходило через катетер вазофикс церто (B. Braun, Германия) диаметром 16 или 18 G установленный в периферической вене в операционной, непосредственно перед выполнением спинально-эпидуральной анестезии, которая выполнялась с помощью набора эспокан (B. Braun, Германия). В качестве анестетика использовали раствор ропивакаина (Fresenius Kabi, Германия) в дозе 13,8 (10;17,5) мг. Уровень сенсорной блокады после введения анестетика в спинномозговой канал достигал 10-12 грудного позвонка. Выраженность сенсорной блокады оценивали с помощью теста «pin prick» и холодовой пробы. У всех пациентов отмечалось отсутствие каких-либо ощущений при покалывании кожи иглой, и на том же уровне пропадала чувствительность к холоду. Моторная блокада у всех пациентов соответствовала 3 баллам по шкале Bromage (полный моторный блок, движения в тазобедренном, коленном, голеностопном суставах отсутствуют), что позволяло считать ее абсолютно полной. Наличие и выраженность болевого синдрома в интраоперационном и постоперационном периодах проводили по визуально-аналоговой и вербально-рейтинговой шкалам. Выраженность боли в течение всего периода наблюдения у пациентов I и II групп составила 0-2 балла по вербальной рейтинговой шкале, а по визуальной аналоговой шкале отмечалось ее полное отсутствие. После наступления анестезии проводилось оперативное лечение, длительность которого в I группе составила 65,3 (55; 90) минуты, а во II – 64,7 (57; 89) минуты. Общий объём интраоперационной кровопотери определялся на основании клинических симптомов, данных лабораторного мониторинга, центральной гемодинамики и объёма наружной кровопотери, у пациентов I группы составил 520 (450; 650) мл, у пациентов II группы – 530 (450; 670) мл.

После окончания операции все пациенты поступали в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРиИТ), где им продолжали жидкостное возмещение и назначали симптоматическую терапию. Обезболивание осуществляли с помощью продлённого эпидурального введения раствора ропивакаина (Fresenius Kabi, Германия) посредством шприцевого насоса «Space» (B. Braun, Германия) со скоростью 4 (2; 6) мл/час в сочетании с внутримышечным введением ненаркотических анальгетиков.

Объем жидкостного обеспечения в ОРиИТ у пациентов I группы составил 1850 (1500; 2000) мл, а у II группы – 1900 (1500, 2500) мл. Диурез, за время пребывания в ОРиИТ у пациентов I группы составил 1400 (1300; 1500) мл, а у II – 1450 (1300; 1600) мл. Общий объём постоперационной кровопотери у пациентов I группы составил 200 (150; 300) мл, а у пациентов II – 250 (200; 350) мл. Ни у кого из исследуемых пациентов групп I и II в периоперационном периоде не было показаний для трансфузии компонентов крови. Длительность лечения пациентов I группы в ОРиИТ составила 16,3 (14; 18) часа, а II – 16,2 (14; 18) часа, после чего они были переведены в профильное ортопедическое отделение, где была продолжена симптоматическая терапия, а также назначено сочетанное (внутривенное и пероральное) потребление жидкости.

Объем внутривенного жидкостного обеспечения на вторые сутки постоперационного периода у пациентов I группы составил 1400 (1000; 2000) мл, а у II – 1500 (1000, 2000) мл. В это же время диурез у пациентов I группы – 1200 (1000; 1300) мл, а у II – 1250 (1100; 1300) мл. Начиная с третьих суток послеоперационного периода, всем пациентам прекращена волемическая коррекция и назначено только пероральное потребление жидкости.

Газоанализатором «Easy Blood Gas» (Medica corporation, США) определяли дефицит/избыток оснований во внеклеточной жидкости (BE ecf., ммоль/л), а также дефицит/избыток оснований (BEb, ммоль/л) в венозной крови и ее pH (v). Фотометром «Stat Fax 3300» (Awareness Technology, США) определяли содержание в плазме венозной крови калия (K^+, ммоль/л), натрия (Na^+, ммоль/л), хлора (Cl^-, ммоль/л), кальция ионизированного (Ca^{2+}, ммоль/л) и магния (Mg^{2+}, ммоль/л). Коагулометром «Sysmex CA-560» (Sysmex, Япония) оценивали показатели коагуляционного гемостаза - активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ, сек.), международное нормализованное отношение (МНО, у. е.) и фибриноген (г/л). Определяли количество лейкоцитов (10^9/л) и тромбоцитов (10^9/л) в периферической крови автоматическим гематологическим анализатором «Sysmex HP-300» (Sysmex, Япония). Исследования проводили до начала жидкостного обеспечения и оперативного лечения, а также через 12, 24, 48 и 72 часа после операции.

Статистический анализ результатов исследований проведен с использованием программы «Statistica-8». Для проверки статистических гипотез о виде распределения применяли критерии Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка и Лиллиефорса. Признаки вариационных рядов не соответствовали закону нормального распределения, не было равенства дисперсий. Поэтому для последующего анализа использовали методы непараметрической статистики. Для представления количественных данных использовали показатель центральной тенденции в виде медианы (*Me*), нижний и верхний квартили (*QL; QU*). Для парного сравнения изучаемых групп пациентов и в динамике использовались критерии Манна-Уитни (независимые выборки) и Вилкоксона (зависимые выборки), дисперсионный анализ (ANOVA) Краскела-Уоллеса и Фридмана. Парный корреляционный анализ проводился с использованием непараметрического критерия Спирмена. Нулевая гипотеза отвергалась, а альтернативная принималась при уровне статистической значимости $p<0,05$. Мощность исследований была на уровне 0,8, это свидетельствовало о достоверности полученных результатов [5]. Исследование проводилось с разрешения локального биоэтического комитета БУЗОО клинического медико-хирургического центра, а также всех его участников (на основании добровольного информированного согласия) и соответствовало этическим стандартам, разработанным на основе Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинский исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266.

Результаты и их обсуждение. Выполненное у больных групп I и II парное сравнение с предыдущими сроками зафиксировало достоверную динамику изучаемых показателей (табл. 1). Статистически значимые изменения изучаемых показателей между сроками в каждой группе подтверждал и множественный сравнительный анализ (табл. 1).

Таблица 1

Результаты сравнительного анализа содержания тромбоцитов и лейкоцитов у пациентов группы I и II,
Me (QL; QH) – медиана (нижний и верхний квартили)

Экспоненты	**До операции**	**После операции**			
		12 ч	24 ч	48 ч	72 ч
группа I					
Лейкоциты, 10^9/л; ANOVA (χ^2=50,1; df=4; p=0,0000)	7,4 (6,1; 8,6)	11,4 (9,7; 14,1) p=0,0000^{до}	9,7 (8,6; 11,2) p=0,002^{12ч}	9,5 (7,7;11,4) p=0,51^{24ч}	9,1 (7,1;10,5) p=0,018^{48ч}

Тромбоциты, 10^9/л; ANOVA (χ^2=22,8; df=4; p=0,0001)	235,5 (204; 275)	183,5 (155; 206) p=0,0000^{до}	203 (170; 261) p=0,2^{12ч}	244,5 (179; 358) p=0,14^{24ч}	253 (200; 360) p=0,03^{48ч}
группа II					
Лейкоциты, 10^9/л; ANOVA (χ^2=66,3; df=4; p=0,0000)	6,7 (5,9; 7,8)	10,3 (8,6; 12,1) p=0,0000^{до}	9,4 (8,7; 11) p=0,059^{12ч}	8,3 (6,7; 9,4) p=0,0001^{24ч}	7,6 (6,3; 8,7) p=0,019^{48ч}
Тромбоциты, 10^9/л; ANOVA (χ^2=38,7; df=4; p=0,0000)	209 (190; 228)	181 (161; 199) p=0,0000^{до}	176 (147; 192) p=0,003^{12ч}	210 (178; 270) p=0,001^{24ч}	214 (197; 266) p=0,3^{48ч}

Примечание. Здесь в таблице парное сравнение с предыдущим сроком (критерий Вилкоксона) и множественное сравнение между сроками в каждой группе (ANOVA Фридмана). Нулевая гипотеза отвергалась при p<0,05.

В свою очередь, осуществленный межгрупповой компаративный анализ обнаружил у пациентов групп I и II разницу (рис. 1) по количеству тромбоцитов и лейкоцитов в периферической крови.

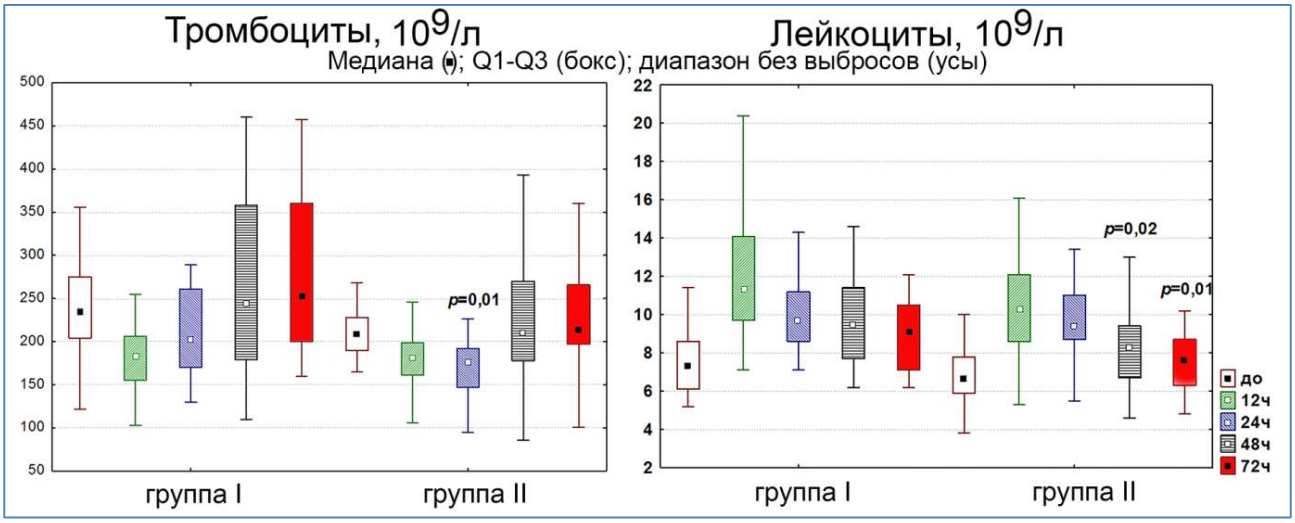

Рис. 1. Количество тромбоцитов и лейкоцитов в периферической крови у пациентов групп I и II. * – сравнение между группами (критерий Манна-Уитни). Нулевая гипотеза отвергалась при p<0,05.

Данный факт был любопытным из-за того, что больным I и II групп осуществлялась одноплановая терапия в послеоперационном периоде как в ОРИТ, так и профильном отделении. Интересным было то, что возрастание количества тромбоцитов у пациентов I группы (рис. 1), по отношению к больным группы II, происходило параллельно максимальному увеличению у них содержания Ca^{2+} (рис. 2) в крови, являющимся одним из инициаторов адгезии тромбоцитов (за счет увеличения ионов кальция в их цитоплазме) и главным плазменным кофактором [6], а также началу снижения концентрации Mg^{2+} (рис. 2), играющего важную роль в адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов [7]. Немаловажным было то, что у пациентов группы I, по сравнению с больными группы II, уже через 24 часа протоколировалось устойчивое снижение содержания Mg^{2+} в плазме крови (рис. 2). Отрицательную динамику содержания Mg^{2+} в плазме крови у пациентов группы I в течение всего периода наблюдения подтверждали и данные парного и множественного сравнений (рис. 2). Снижение содержания Mg^{2+} в плазме крови у пациентов группы I вероятно было связано как с особенностью течения раннего послеоперационного периода при обширных и травматичных хирургических вмешательствах [1, 3], так и с отсутствием содержания данного

электролита в составе раствора Рингера [4]. Более того, снижение содержания Mg^{2+} в плазме крови происходит при снижении ее pH и возникновении метаболического ацидоза [8].

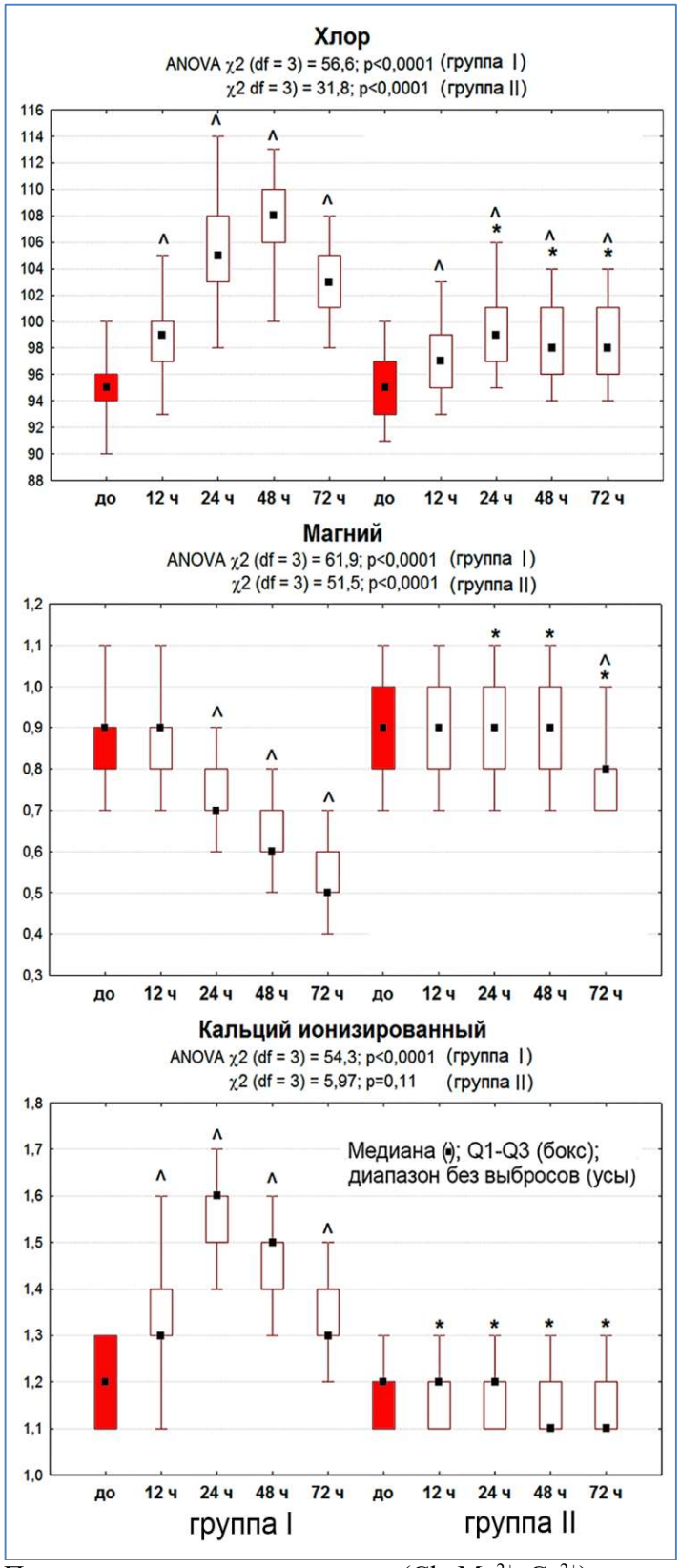

Рис. 2. Показатели концентрации ионов (Cl^-, Mg^{2+}, Ca^{2+}) плазмы крови у пациентов групп I и II. ^ – парное сравнение с данными до начала жидкостного обеспечения и оперативного лечения (критерий Вилкоксона), * – между группами (критерий Манна-Уитни) и множественное сравнение между сроками в каждой группе (ANOVA Фридмана). Нулевая гипотеза во всех случаях отвергалась при $p<0,05$

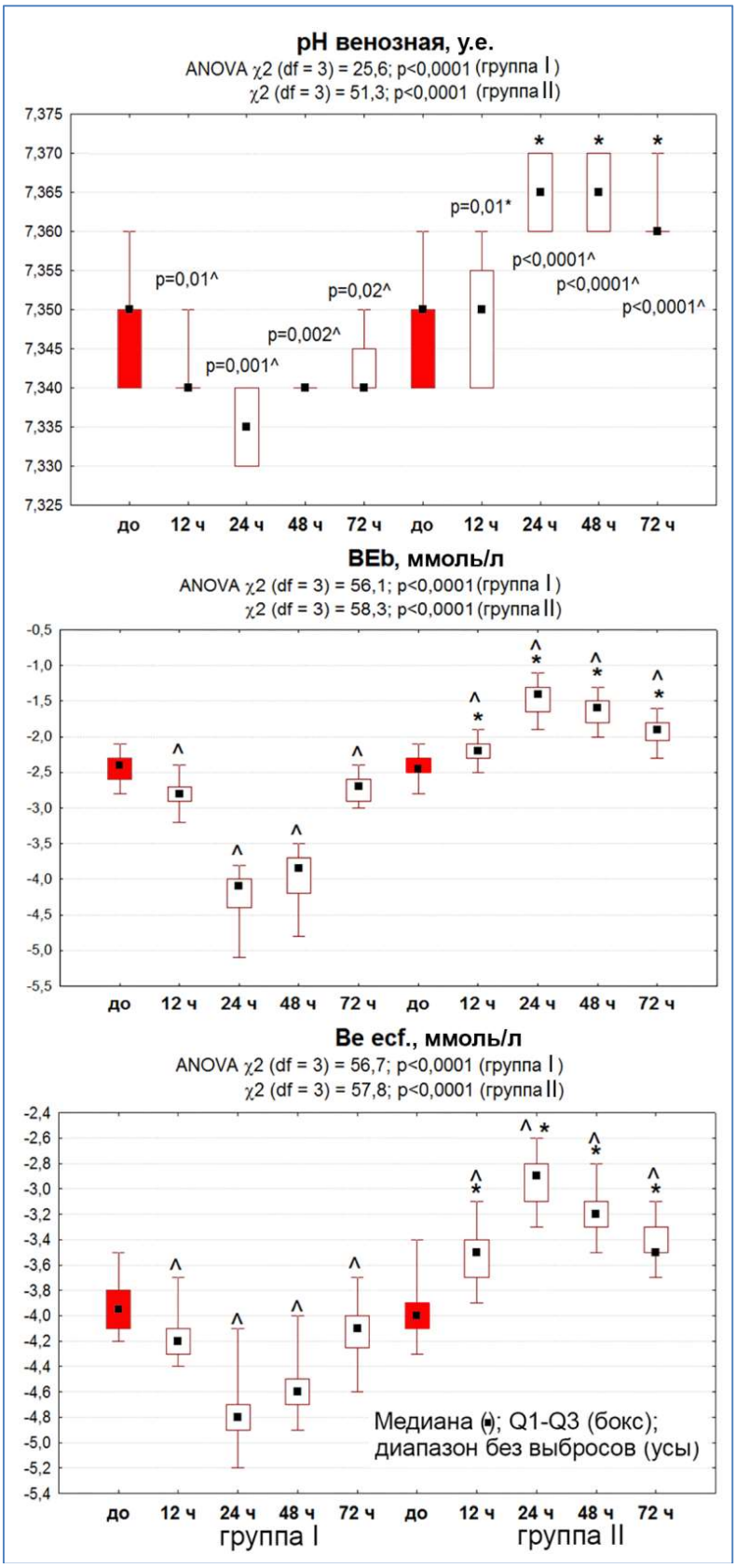

Рис. 3. Показатели кислотно-щелочного состава (pH, (у.е.), BEb, (ммоль/л), BE ecf., (ммоль/л,) венозной крови пациентов групп I и II. ^ – парное сравнение с данными до начала жидкостного обеспечения и оперативного лечения (критерий Вилкоксона), * – между группами (критерий Манна-Уитни) и множественное сравнение между сроками в каждой группе (ANOVA Фридмана). Нулевая гипотеза во всех случаях отвергалась при $p<0,05$

Учитывая, что у больных I группы, в отличие от пациентов группы II, уже через 12 часов после операции регистрировалось развитие негативных метаболических изменений, (рис. 3) можно говорить об отрицательной роли метаболического ацидоза, который был обусловлен увеличением концентрации Cl^- (рис. 2), в отношении снижения содержания Mg^{2+} в плазме крови [15]. Это подтверждал и проведенный корреляционный анализ, который зафиксировал статистически значимые ассоциации у пациентов I группы между Mg^{2+} и BEb (r=0,3, через 12 часов после операции; r=0,42, через 48 часов после операции), Mg^{2+} и pH (v) (r=0,37, через 24 часа после операции). Более того, у больных II группы синхронно была обнаружена ассоциация pH (v) и Mg^{2+} (r=0,49, через 12 часов после операции; r=0,43, через 24 часа после операции; r=0,43, через 48 часов после операции), которая также свидетельствовала о связи между собой кислотно-щелочного состава и Mg^{2+}. Отрицательную кинетику содержания Mg^{2+} в плазме крови у пациентов группы I, по сравнению с больными II группы, подтверждал и сравнительный межгрупповой анализ (рис. 2). Примечательным является и то, что между концентрациями в плазме крови Mg^{2+} и Ca^{2+} всегда имеется симплексный механизм [8], который заключается в том, что при снижении содержания одного иона происходит повышение другого [9]. У пациентов I группы это удостоверяли выявленные статистически значимые взаимосвязи между Mg^{2+} и Ca^{2+} (r=-0,38, через 72 часа после операции). Действительно, у пациентов группы I, в течение всего периода наблюдения по сравнению с больными группы II, фиксировалось подлинное увеличение в плазме крови Ca^{2+} (рис. 2) происходившее у них на фоне уменьшения содержания Mg^{2+} в плазме крови (рис. 2) и развития метаболического ацидоза (рис. 3). Именно снижение pH крови является катализатором и ускорителем увеличения содержания в ней Ca^{2+} [12, 13]. Наличие этой взаимосвязи у пациентов I группы подтверждали и обнаруженные у них статистически значимые ассоциации между Ca^{2+} и pH (v) (r=-0,44, через 24 часа; r=-0,3, через 72 часа). Устойчивую возрастающую динамику содержания Ca^{2+} в плазме больных группы I, в отличие от пациентов II группы, в течение всего периода наблюдения, также фиксировали результаты парного и множественного сравнений (рис. 2). Немаловажным было и то, что в группе I, в отличие от группы II, синхронно повышению содержания Ca^{2+} (рис. 2) констатировалось достоверное, по данным парного и множественного сравнений, снижение АЧТВ (рис. 4). Более того, кинетика АЧТВ пациентов группы I была подлинной в отношении аналогичного показателя больных группы II (рис. 4).

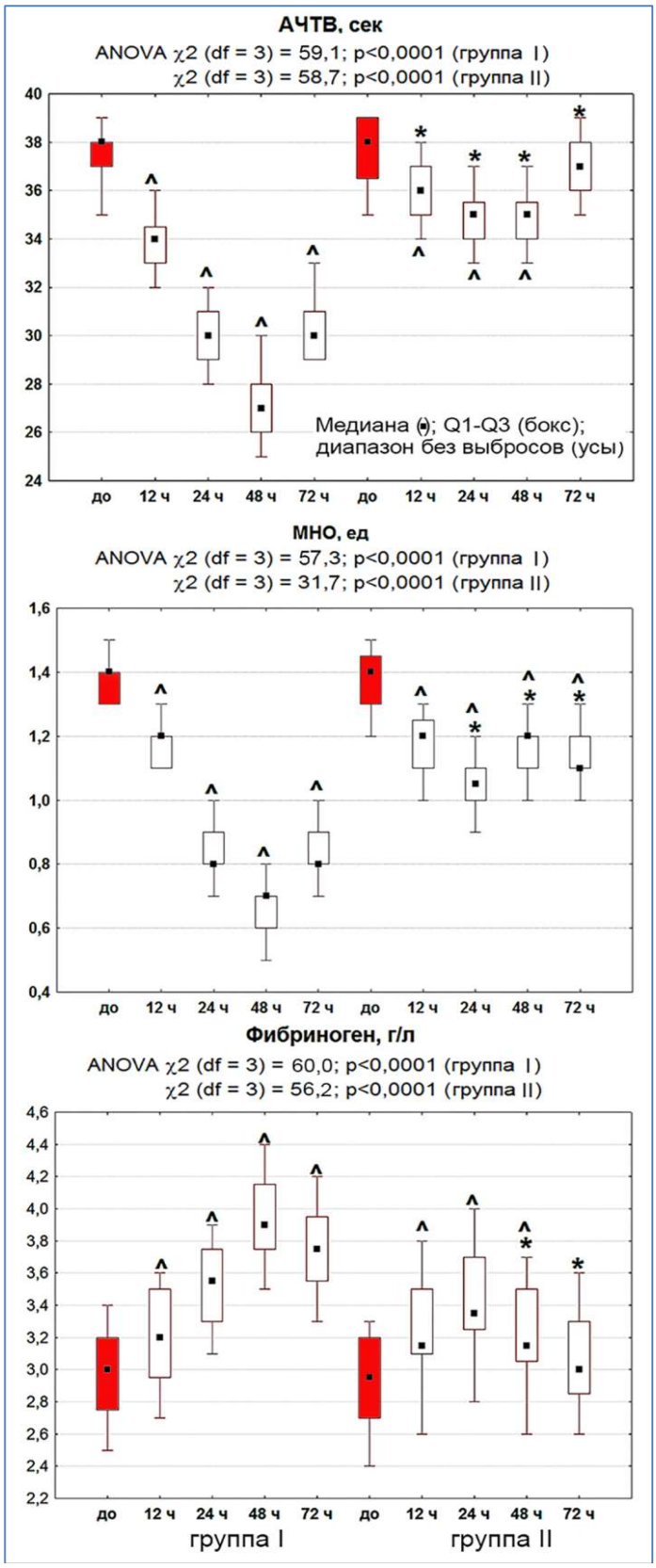

Рис. 4. Показатели плазменного гемостаза (АЧТВ, МНО, фибриноген) пациентов групп I и II. ^ – парное сравнение с данными до начала жидкостного обеспечения и оперативного лечения (критерий Вилкоксона), * – между группами (критерий Манна-Уитни) и множественное сравнение между сроками в каждой группе (ANOVA Фридмана). Нулевая гипотеза во всех случаях отвергалась при $p<0,05$

Увеличение гемостатического потенциала крови у пациентов группы I было, вероятно, связано с возрастанием содержания в плазме Ca^{2+}, который как свертывающий фактор, участвует в механизмах первичного и вторичного компонентах системы гемостаза, а также во всех фазах свертывания крови [10]. Об этом свидетельствовали и статистически значимые ассоциации между Ca^{2+} и АЧТВ (r=-0,39, через 12 часов после операции; r=-0,39, через 24 часа после операции; r=-0,33, через 48 часов после операции; r=-0,35, через 72 часа после операции). Также у пациентов группы I в течение всего периода наблюдения, по данным парного и множественного сравнительного анализов, идентифицировалось подлинное увеличение содержания фибриногена и снижение МНО (рис. 4) в плазме крови. Кроме того, у пациентов группы I протоколировалось устойчивая разница по содержанию фибриногена и МНО в плазме крови, по сравнению с идентичными данными группы II (рис. 4). Несомненно, что увеличение активности свертывающей системы крови было связано с повышенной концентрацией в плазме Ca^{2+}, участвующего во всех фазах свертывания крови [10]. Это констатировал и корреляционный анализ, который зафиксировал статистически значимые ассоциации между Ca^{2+} и МНО (r=-0,33, через 48 часов после операции; r=-0,35, через 72 часа после операции). Кроме того, зафиксированная статистически значимая взаимосвязь между МНО и фибриногеном (r=0,33, через 48 часов после операции; r=0,36, через 72 часа после операции) свидетельствовала о непосредственных взаимоотношениях показателей гемостаза между собой.

Взаимоотношения Ca^{2+} с тромбоцитами у пациентов I группы констатировала и выявленная через 24 часа после операции корреляционная связь (r=0,39). Возможно, что разнонаправленная кинетика Ca^{2+} и Mg^{2+}, способствующая суррогатной активации плазменного гемостаза [12] на фоне постоперационной гиперкоагуляции [3], обусловливала дисрегуляцию его сосудисто-тромбоцитарногом звена, что, в свою очередь, проявлялось увеличением количества тромбоцитов в периферической крови в данной исследовательской точке. Именно искусственно созданная, вследствие операционного стресса [3] и применения раствора Рингера [4], активация гемостатического потенциала крови может увеличивать вероятность возникновения послеоперационных тромбоэмболических осложнений у пациентов, влияющих на исходы.

Интересным являлось и то, что зафиксированная статистически значимая разница по количеству лейкоцитов в периферической крови (рис. 1) у пациентов I группы, по отношению к больным группы II, по всей вероятности, была связана с тем, что тромбоциты синтезируют различные медиаторы с паракринными эффектами, которые могут влиять на функцию других клеток [13]. Именно поэтому тромбоциты могут инициировать и модулировать внутрисосудистые воспалительные реакции, вследствие формирования тромбоцитарнго-лейкоцитарных агрегатов, образующихся за счет быстрого обратимого взаимодействия Р-селектина на поверхности тромбоцита с лигандом-1 гликопротеина Р-селектина на плазмолемме лейкоцитов [14, 15]. О взаимосвязи тромбоцитов с лейкоцитами свидетельствовала зафиксированная через 24 часа после операции достоверная корреляционная связь (r=0,38). Кроме того, выделяемые тромбоцитами медиаторы, такие как тромбоцитарный фактор роста и фактор активации тромбоцитов, способны активировать и усиливать адгезию, хемотаксис и фагоцитарную функцию лейкоцитов, а также образование супероксид радикала [16]. Именно взаимодействие тромбоцитов и лейкоцитов поддерживает системное воспаление и формирует неадекватный иммунный ответ [17].

Безусловно, что причиной возникновения негативных изменений вышеуказанных показателей пациентов I группы являлась неблагоприятная кинетика Cl^- (рис. 2) при осуществлении периоперационной жидкостной поддержки. Так уже через 24 часа у пациентов группы I, в отличие от больных группы II, констатировалось на основании компаративного анализа, устойчивое увеличение содержание Cl^- (рис. 2), сохраняющееся в течение всего периода наблюдения, которое было обусловлено введением в сосудистое русло пациентов раствора, имеющего аугментированное содержание Cl^- [3]. Эту ситуацию у больных группы I также подтверждали парный и множественный сравнительные анализы

(рис 2). Именно эскалация Cl^- в плазме крови больных является ответственной за развитие порицательных метаболических изменений [3]. Действительно, параллельно аугментации Cl^- в плазме крови (рис. 2) у пациентов группы I фиксировалось, по сравнению с больными группы II, достоверное развитие метаболического ацидоза (рис. 3). Эволюция метаболического ацидоза была прочно связана с эскалацией Cl^- в плазме крови больных вследствие использования в программе инфузионной терапии несбалансированных растворов [1]. Аподиктичность отношений повышенного содержания Cl^- и возникших отрицательных изменений метаболизма у больных группы I констатировал и корреляционный анализ, который зафиксировал существование устойчивых отношений между Cl^- и BE ecf (r=-0,54, через 12 часов после операции; r=-0,38, через 24 часа после операции; r=-0,36, через 48 часов после операции; r=-0,35, через 72 часа после операции). Несомненно, что зафиксированная порицательная кинетика данных кислотно-основного состояния у пациентов I группы, при исходной их равнозначности и проводимой индиферентной, по отношению к возникновению дефицита или избытка оснований и кислот плазмы крови, симптоматической терапией, была связана с осуществляемым периоперационным волемическим обеспеченим [3]. Эволюционирование кинетики метаболических нарушений было обусловлено, при практически равных объемах введенной жидкости, качественным составом используемых кристаллоидных растворов [4]. Именно в растворе Рингера содержится значительно больше, чем в стерофундине изотоническом, ионов Cl^-, которые, как раз, и инспирируют избыток кислот в плазме крови, с последующим зарождением инвертируемого обмена веществ и закисления крови [3]. Принципиальным моментом интерференции раствора Рингера на кислотно-щелочное состояние плазмы крови является и то, в нем имеющийся исходно дефицит оснований составляет 24 ммоль/л, что в 24 раза больше аналогичного показателя стерофундина изотонического [4].

В генезе обменных нарушений, возникающих при волемическом обеспечении, принципиальное значение имеет наличие или отсутствие в кристаллоидном растворе донаторов алкализированного потенциала [3]. Именно отсутствие этих составляющих в растворе Рингера является весомыми предпосылками для закисления крови у больных, при периоперационном жидкостном обеспечении, так как в сосудистом русле возникает снижение содержания угольной кислоты при сохраненной концентрации углекислого газа [3, 4].

Не допустить генез обменных нарушений у пациентов при периоперационной волемической коррекции достижимо с помощью кристаллоидных растворов, имеющих уравновешенно-правильное содержание электролитов, а также донаторы алкализированного потенциала и нулевой дефицит оснований [3]. Это констатировали результаты парного и множественного компаративного тестов экспонентов электролитного (рис. 2) и кислотно-щелочного (рис. 3) состава венозной крови у пациентов II группы, которые имели положительную динамику в течение всего периода наблюдения.

О наличии отрицательных метаболических изменений у пациентов I группы, по сравнению с больными II группы, свидетельствовал реализованный компаративный тест между исследуемыми когортами, который обнаружил во всех исследовательских точках аподиктические изменения изучаемых критериев кислотно-основного состава венозной крови (рис. 3). Отрицательную кинетику метаболических изменений у больных I группы также констатировали парное и множественное сравнения, зафиксировавшие устойчивую разницу BEb и BE ecf., а также pH венозной крови (рис. 3). Параллельно повышению содержания Cl^- в плазме крови, у пациентов, группы I, констатировались аподиктические связи между pH (v) и BEb (r=0,33, через 24 часа после операции; r=0,35, через 48 часов после операции; r=0,42, через 72 часа после операции). Обнаруженные ассоциации Cl^- и BE ecf, а также pH (v) и BEb у больных I группы, свидетельствовали о том, что экспоненты кислотно-щелочного состояния связаны как между собой, так и с компонентом электролитного состава плазмы крови - Cl^-. Кроме того, связь экспонентов кислотно-щелочного состояния между собой и с компонентом электролитного состава плазмы крови - Cl^- подтверждал параллельно проведенный корреляционный анализ у больных II группы, который также выявил

ассоциации между BEb и Cl^- (r=0,49, через 12 часов после операции), BEb и BE ecf (r=-0,41, через 12 часов после операции; r=-0,43, через 24 часа после операции; r=-0,5, через 48 часов после операции; r=-0,61, через 72 часа после операции).

Выводы:

1. Использование в схеме периоперационной жидкостной коррекции у пациентов раствора Рингера, по сравнению с больными получавшими волемическую поддержку раствором стерофундина изотонического, инициировало у них достоверное увеличение количества тромбоцитов и лейкоцитов в периферической крови, что свидетельствует о большей выраженности у них воспалительной реакции.
2. Взаимосвязь между тромбоцитами и лейкоцитами у пациентов, получавших в схеме периоперационной жидкостной коррекции раствор Рингера, подтверждается статистически значимой корреляционной связью.
3. Использование в схеме периоперационного жидкостного обеспечения раствора Рингера вызывает у пациентов увеличение содержания в плазме Cl^-, инициирующего зарождение ненормального изменения обмена веществ, приводящего к закислению крови, что обусловливает снижение Mg^{2+}, а также повышение Ca^{2+} в крови, являющегося ответственным за возрастание ее гемостатического потенциала и системного воспаления.
4. Идентифицированные у пациентов, получавших раствор Рингера, отрицательные изменения параметров гемостаза, системного воспаления, электролитного и кислотно-щелочного состава плазмы крови, имеют между собой корреляционные связи, что детерминирует обоснованность применения стерофундина изотонического в программе периоперационного жидкостного обеспечения.

Информация о финансировании и конфликте интересов. Исследование не имело спонсорской поддержки. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (личных, коммерческих, идеологических и академических), связанных с публикацией настоящей статьи.

Критерии авторства данной научной публикации:

1) существенный вклад в научно-исследовательскую работу: Евсеев А.В. (20%), Гирш А.О. (20%), Степанов С.С. (20%);
2) доработка или исправление рукописи: Стуканов М.М. (5%), Черненко С.В. (5%), Клементьев А.В. (5%), Чумаков П.А. (5%);
3) окончательное утверждение для публикации: Стуканов М.М. (5%), Чумаков П.А. (5%), Клементьев А.В. (5%);
4) ответственность за целостность всех частей рукописи: Черненко С.В. (5%).

Список литературы:

1. Kozek-Langenecker S.A., Ahmed A.B., Afshari A., Albaladejo P., Aldecoa C., Barauskas G., De Robertis E., Faraoni D., Filipescu D., Fries D., Haas T., Jacob M., D Lancé M., Pitarch J., Mallett S., Meier J., Molnar Z., Rahe-Meyer N., Samama C., Stensballe J., Van der Linden F., Wikkelso A., Wouters P., Wyffels P., Zacharowski K. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: first update 2016. Eur J Anaesthesiol. 2017. 34(6). 332-395. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000630
2. Marx G., Schindler A.W., Mosch C., Albers J., Bauer M., Gnass I., Hobohm C., Janssens U., Kluge S., Kranke P., Maurer T. Intravascular volume therapy in adults. Eur J Anaesthesiol. 2016. 33(10). 1-34. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000447
3. Киров М.Ю., Горобец Е.С., Бобовник С.В., Заболотских И.Б., Кохно В.Н., Лебединский К.М., Ломиворотов В.В., Лубнин А.Ю., Мороз Г.Б, Мусаева Т.С., Неймарк М.И., Щеголев А.В. Принципы периоперационной инфузионной терапии взрослых пациентов. Анестезиология и реаниматология. 2018. 6. 82-103. DOI: 10.17116/anaesthesiology 201806182

4. Лихванцев В.В. Инфузионная терапия в периоперационном периоде. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2016. 5. 21-24. DOI: 10.21292/2078-5658-2016-13-5-66-73
5. Боровиков В.П. Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA. М. Горячая линия-Телеком. 2013.
6. Литвицкий П.Ф. Нарушения кислотно-основного состояния. Вопросы современной педиатрии. 2011. 2. 28-39.
7. Owens L.M., Fralix T.A., Murphy E. Correlation of ischemia-induced extracellular and intracellular ion changes to cell-to-cell electrical uncoupling in isolated blood-perfused rabbit hearts. Experimental Working Group. Circulation. 1996. 94(1). 10-3.
8. Oberleithner H., Greger R., Lang F. The effect of respiratory and metabolic acid-base changes on ionized calcium concentration: in vivo and in vitro experiments in man and rat. Eur. J. Clin. Invest. 1982. 12(6). 451-5.
9. Hang Y., Haddad Gabriel G. Calcium and pH homeostasis in neurons during hypoxia and ischemia. Cell Calcium. 2004. 36(3-4). 247-55.
10. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство. Том I. Под ред.: В.В. Долгова. М. ГЭОТАР-МЕДИА; 2012.
11. Свиридова С.П., Сомонова О.В., Кашия Ш.Р. Роль тромбоцитов в воспалении и иммунитете. Исследования и практика в медицине. 2018. 3. 40-52. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-4
12. Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Якуцени П.П. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Часть 1. Основные характеристики тромбоцитов как воспалительных клеток. Медицинская иммунология. 2018. 6. 785-796. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-6-785-796
13. Невзорова Т.А., Мордаханова Э.Р., Андрианова И.А., Литвинов Р.И. Активация и апоптоз тромбоцитов под действием патогенных иммунных комплексов, содержащих тромбоцитарный фактор 4. Гены & Клетки. 2015. 4. 47-53. DOI: 116174
14. Пинегина, Н.В. Лейкоцитарно-тромбоцитарные комплексы в патогенезе острого коронарного синдрома. Креативная кардиология. 2016. 10. 128-135. DOI: 10.15275/kreatkard.2016.02.03
15. Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Якуцени П.П. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Часть 2. Тромбоциты как участники имунных реакций. Медицинская иммунология. 2019. 1. 9-20. DOI: 10.15789/1563-0625-2019-1-9-20

References:

1. Kozek-Langenecker S.A., Ahmed A.B., Afshari A., Albaladejo P., Aldecoa C., Barauskas G., De Robertis E., Faraoni D., Filipescu D., Fries D., Haas T., Jacob M., D Lancé M., Pitarch J., Mallett S., Meier J., Molnar Z., Rahe-Meyer N., Samama C., Stensballe J., Van der Linden F., Wikkelso A., Wouters P., Wyffels P., Zacharowski K. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: first update 2016. Eur. J. Anaesthesiol. 2017; 34 (6): 332-395. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000630
2. Marx G., Schindler A.W., Mosch C., Albers J., Bauer M., Gnass I., Hobohm C., Janssens U., Kluge S., Kranke P., Maurer T. Marx G., Schindler A.W., Mosch C., Albers J., Bauer M., Gnass I., Hobohm C., Janssens U., Kluge S., Kranke P., Maurer T. Intravascular volume therapy in adults. Eur. J. Anaesthesiol. 2016; 33 (10): 1-34. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000447
3. Kirov M.Y., Gorobec E.S., Bobovnik S.V., Zabolotskiy I.B., Kochno V.N., Lebedinskiy K.M., Lomivorotov V.V., Lubnin A.Y., Moroz G.B, Musaeva T.S., Neymark M.I., Shegolev A.V. Principy perioperacionnoĭ infuzionnoĭ terapii vzroslyh pacientov. Anesteziologiya i reanimatologiya.. 2018. 6. 82-103. DOI: 10.17116/anaesthesiology201806182. in Russian.
4. Lihvancev V.V. Infuzionnaya terapiya v perioperacionnom periode. Vestnik anesteziologii i reanimatologii. 2016. 5. 21-24. In Russian. DOI: 10.21292/2078-5658-2016-13-5-66-73

5. Borovikov V.P. A popular introduction to modern data analysis in the STATISTICA system. M. Goryachaya liniya-Telekom. 2013. in Russian.
6. Litvickij P.F. Violations of the acid-base state. Voprosy sovremennoj pediatrii. 2011. 2. 28-39. in Russian.
7. Owens L.M., Fralix T.A., Murphy E. Correlation of ischemia-induced extracellular and intracellular ion changes to cell-to-cell electrical uncoupling in isolated blood-perfused rabbit hearts. Experimental Working Group. Circulation. 1996. 94(1). 10-3.
8. Oberleithner H., Greger R., Lang F. The effect of respiratory and metabolic acid-base changes on ionized calcium concentration: in vivo and in vitro experiments in man and rat. Eur. J. Clin. Invest. 1982. 12(6). 451-5.
9. Hang Y., Haddad Gabriel G. Calcium and pH homeostasis in neurons during hypoxia and ischemia. Cell Calcium. 2004. 36(3-4). 247-55.
10. Clinical laboratory diagnostics: national guidelines. Tom I. Pod red.: V.V.Dolgova. M. GEOTAR-MEDIA; 2012. in Russian.
11. Sviridova S.P., Somonova O.V., Kashiya SH.R. The role of platelets in inflammation and immunity. 2018. 3. 40-52. In Russian. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-4
12. Serebryanaya N.B., SHanin S.N., Fomicheva E.E., YAkuceni P.P. Platelets as activators and regulators of inflammatory and immune reactions. Part 1. The main characteristics of platelets as inflammatory cells. Medicinskaya immunologiya. 2018. 6. 785-796. In Russian. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-6-785-796
13. Nevzorova T.A., Mordahanova E.R., Andrianova I.A., Litvinov R.I. Activation and apoptosis of platelets under the action of pathogenic immune complexes containing platelet factor 4. Geny & Kletki. 2015. 4. 47-53. In Russian. DOI: 116174
14. Pinegina, N. V. Leukocyte-platelet complexes in the pathogenesis of acute coronary syndrome. Kreativnaya kardiologiya. 2016. 10. 128-135. In Russian. DOI: 10.15275/kreatkard.2016.02.03
15. Serebryanaya N.B., SHanin S.N., Fomicheva E.E., YAkuceni P.P. Platelets as activators and regulators of inflammatory and immune reactions. Part 2. Platelets as participants of immune reactions. Medicinskaya immunologiya. 2019. 1. 9-20. In Russian. DOI: 10.15789/1563-0625-2019-1-9-20