

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.15-005.1-08:616.72-089.28

И.П. Антропова <sup>1</sup>, Б.Г. Юшков <sup>2</sup>ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И КРОВОПОТЕРЯ  
ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА<sup>1</sup> Уральский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. В.Д. Чаклина  
(Екатеринбург)<sup>2</sup> Институт иммунологии и физиологии УрО РАН (Екатеринбург)

С целью оценки взаимосвязи между показателями гемокоагуляции и кровопотерей у 72 пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, определяли маркеры гемостаза. У пациентов 1-й группы кровопотеря составила  $15,2 \pm 0,7$  мл/кг/сутки, 2-й группы –  $24,1 \pm 1,4$  мл/кг/сутки. Установлено, что на величину кровопотери оказывает влияние скорость полимеризации фибрина. Потеря крови наиболее сильное влияние оказывает на уровень факторов внешнего пути свертывания, физиологического антикоагулянта и депрессию фибринолиза. Кровопотеря до  $25$  мл/кг/сутки не оказывает значимого влияния на активность тромбинообразования.

**Ключевые слова:** гемостаз, кровопотеря, эндопротезирование тазобедренного сустава

INDICES OF HEMOSTASIS SYSTEM AND HEMORRHAGE  
AT THE ENDOPROSTHESIS REPLACEMENT OF HIP JOINTI.P. Antropova <sup>1</sup>, B.G. Yushkov <sup>2</sup><sup>1</sup> Ural Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after V.D. Chaklin,  
Ekaterinburg<sup>2</sup> Institute of Immunology and Physiology of Ural Branch of Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg

We defined hemostasis markers in 72 patients after endoprosthesis replacement of hip joint to estimate interrelation between hemocoagulation and hemorrhage. Hemorrhage in patients of the 1<sup>st</sup> group was  $15,2 \pm 0,7$  ml/kg/day, of the 2<sup>nd</sup> group –  $24,1 \pm 1,4$  ml/kg/day. It was shown that hemorrhage value is influenced by the speed of fibrin polymerization. Loss of blood has the strongest influence on the level of factors of an external way of fibrillation, physiological anticoagulant and fibrinolysis depression. Hemorrhage to  $25$  ml/kg/day doesn't have significant influence on activity of thrombin generation.

**Key words:** hemostasis, hemorrhage, endoprosthesis replacement of hip joint

Несмотря на совершенствование хирургической техники, анестезиологического пособия и внедрение в практику современных фармакологических препаратов, проблема лечения геморрагических осложнений после тотальной артропластики тазобедренного и коленного суставов до сих пор остается актуальной [1]. Развитие таких осложнений связано с травматичностью оперативного вмешательства, особенностями кровотечения из губчатой кости и костномозгового канала, гипокоагуляционными сдвигами в системе гемостаза [4, 7].

Кровопотеря в свою очередь оказывает значительное влияние на параметры гемокоагуляции, снижая количество тромбоцитов и факторов свертывания как непосредственно, так и через дислюционную коагулопатию после введения кристаллоидных и коллоидных растворов для поддержания кровяного давления [8], что может приводить к усугублению нарушений гемостаза.

Цель работы состояла в оценке взаимосвязи между функционированием коагуляционного, антикоагулянтного, фибринолитического звеньев

гемостаза и кровопотерей при операциях по тотальной замене тазобедренного сустава.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 72 пациента, перенесших первичное эндопротезирование тазобедренного сустава. В зависимости от выраженности кровопотери, больные были разделены на две группы. В первую группу ( $n = 36$ ) были включены пациенты, общая кровопотеря у которых составила  $15,2 \pm 0,7$  мл/кг/сутки, во вторую группу ( $n = 36$ ) составили пациенты с общей кровопотерей  $24,1 \pm 1,4$  мл/кг/сутки. Интраоперационная кровопотеря составила, соответственно,  $6,6 \pm 0,5$  и  $13,7 \pm 1,5$  мл/кг. Группы существенно не различались по полу, возрасту, типу фиксации протеза и анестезиологическому пособию.

Критериями исключения стали: наличие в анамнезе патологии системы гемостаза, неконтролируемого артериального давления, почечной, печеночной недостаточности, онкологических, нарколологических заболеваний, сахарного диабета,

ревматоидного артрита, количество тромбоцитов — менее  $100 \times 10^9$ , противопоказания к антикоагулянтной терапии.

Всем больным проводили антитромботическую медикаментозную профилактику низкомолекулярным гепарином эноксапарином. Первая инъекция — за 12 часов до операции, вторая — через 12 часов после эндопротезирования, впоследствии эноксапарин вводили 1 раз в сутки в дозе 40 мг в течение 14–20 дней.

Отбор проб для анализов проводили до операции, через 30 минут после ее окончания и на 1-е, 3-и, 7-е и 13–14-е сутки после эндопротезирования.

Кровь из вены отбиралась в пробирку с 0,025 М раствором цитрата натрия в соотношении 1 : 9. Показатели плазменного гемостаза исследовали в бедной тромбоцитами плазме, которую получали центрифугированием крови в течение 15 минут со скоростью 3000 об./мин.

Для оценки системы свертывания определяли активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, концентрацию фибриногена по Clauss клоттинговым методом на коагулометре СА-50 (Sysmex) наборами фирм Diagnostica Stago и Dade Behring. Активность тромбинообразования определяли по уровню комплексов тромбин-анти тромбин, концентрацию которых исследовали с помощью иммуноферментного анализа наборами Enzygnost TAT фирмы Dade Behring. Д-димер в качестве маркера фибринообразования и фибринолиза определяли методом иммуноферментного анализа реактивом Asserachrom D-dimer фирмы Diagnostica Stago. Систему фибринолиза оценивали также с помощью определения плазминогена амидолитическим методом, времени XIIa-зависимого зуглобулинового лизиса наборами фирмы «Технология Стандарт». Исследование физиологического антикоагулянта анти тромбина проводили амидолитическим методом наборами фирмы «Технология Стандарт». Полученные значения показателей, характеризующих функционирование системы гемостаза, сравнивали со значениями референсной нормы [2].

Обработку полученных данных проводили в рамках правил вариационной статистики. Анализ распределения полученных величин проводили с использованием критерия Колмогорова — Смирнова. Достоверность различий определяли с помощью критерия Манна — Уитни. Расчеты производились с использованием программы Statistica v. 6.0. Результаты представлены в виде М (25–75-й процентиля), где М — медиана.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ влияния исходного состояния системы гемостаза на кровопотерю при эндопротезировании тазобедренного сустава не выявил существенной связи между объемом потери крови и фоновым уровнем тромбоцитов, факторов внутреннего и внешнего пути свертывания, маркеров, характеризующих активность коагуляции, фибринолиза и физиологических антикоагулянтов. Значения

данных показателей находились в пределах нормы и не имели существенных различий между группами. Это можно объяснить лабораторным скринингом, эффективно выявляющим существенные гипокоагуляционные сдвиги в системе гемостаза на дооперационном этапе.

Фоновая концентрация фибриногена в исследуемых группах существенно не различалась, тем не менее, скорость превращения фибриногена в фибрин, которую характеризует тромбиновый тест, была существенно ниже в группе с большей кровопотерей: тромбиновое время в 1-й группе — 12,3 (11,8–12,9) сек, во 2-й группе — 12,8 (12,5–13,4) сек ( $p < 0,05$ ), то есть процессы полимеризации фибриногена и фибринообразования в данной группе происходили более медленно. Это подтверждает и наличие связи между длительностью тромбинового теста на дооперационном этапе и объемом интраоперационной и общей кровопотери ( $r = 0,26$  и  $r = 0,27$  соответственно;  $p < 0,05$ ).

Корреляционный анализ также показал существенную зависимость скорости полимеризации от концентрации фибриногена ( $r = 0,30$ ;  $p < 0,05$ ). Экспериментально доказан дозозависимый эффект концентрации фибриногена на полимеризацию фибрина и характеристики формирующегося сгустка [5].

Таким образом, для осуществления нормально го гемостаза во время операции и в раннем послеоперационном периоде существенную значимость имеет активность процессов полимеризации фибрина, нарушения которых могут являться триггером дилуционной коагулопатии при крупных ортопедических операциях [6].

Факторы внутреннего и внешнего путей свертывания после проведения предоперационного скрининга имеют уровень, необходимый и достаточный для осуществления полноценного гемостаза, поэтому их влияние на величину кровопотери не значимо (табл. 1).

Анализ связи между объемом интраоперационной кровопотери и функционированием системы гемостаза по окончании эндопротезирования показал, что наиболее чувствительно потеря крови сказывается на активности факторов внешнего пути свертывания, что выразилось в удлинении протромбинового времени ( $r = 0,62$ ;  $p < 0,05$ ). Падение факторов протромбинового комплекса, потребление которых резко усиливается в процессе оперативного вмешательства, во 2-й группе более выражено (табл. 1). Через сутки после операции различия между группами нивелируются, достижение исходных значений наблюдается к 7-м суткам.

При большей кровопотере также более выражено снижение уровня анти тромбина, интенсивно потребляемого при торможении активированного коагуляционного каскада (табл. 1). Падение анти тромбина имеет существенную отрицательную связь с объемом кровопотери ( $r = -0,41$ ;  $p < 0,05$ ) и указывает на существенное значение потери антикоагулянта с кровью для снижения уровня его

Таблица 1

Показатели гемостаза в группах пациентов с различным уровнем кровопотери при эндопротезировании тазобедренного сустава

Показатель	Группа	До операции	По окончании операции
Протромбиновое время, сек	1	12,1 (11,6–12,4)	13,7 (13,2–14,6)**
	2	12,4 (11,7–12,7)	15,1 (14,2–16,6)
Антитромбин, %	1	105,0 (91,6–115,6)	74,9 (65,5–86,5)*
	2	107,8 (96,9–118,6)	63,8 (61,0–73,4)
Фибриноген, г/л	1	3,3 (2,7–3,5)	2,4 (1,9–3,0)*
	2	3,1 (2,7–3,5)	2,0 (1,4–2,4)
XIIa-зависимый фибринолиз, сек	1	370 (338–475)	870 (750–1000)*
	2	360 (310–400)	1230 (790–1470)

Примечание: \* – уровень значимости различий между группами  $p < 0,05$ ; \*\* – уровень значимости различий между группами  $p < 0,001$ .

активности. Через сутки после операции различия между группами незначительны, к 7-м послеоперационным суткам активность физиологического антикоагулянта полностью восстанавливается до исходного уровня.

Массивный интраоперационный выход в кровотоки тромбопластина приводит к резкому росту концентрации в крови комплексов тромбин – антитромбин, что свидетельствует о мощной системной активации свертывания с резким усилением образования тромбина. Однако не выявлено существенной связи между уровнем тромбообразования и объемом интраоперационной кровопотери, что подтверждается отсутствием значимых различий в концентрации комплекса тромбин – антитромбин по окончании операции между группами и низкой корреляцией между данным показателем и уровнем потери крови во время эндопротезирования ( $r = 0,18$ ).

Динамика тромбинемии в течение всего исследуемого послеоперационного периода имела сходный характер в обеих группах, концентрация комплекса тромбин – антитромбин не различалась существенно (рис. 1). Необходимо отметить, что независимо от объема кровопотери актив-

ность тромбообразования сохранялась на повышенном уровне до конца исследования, что свидетельствует о сохранении тромботического риска спустя 3 недели после эндопротезирования тазобедренного сустава у большинства пациентов и служит основанием для пролонгирования анти-тромботической профилактики, что согласуется с данными международных исследований [9].

По окончании операции происходит существенное снижение концентрации субстрата фибринообразования, что связано с его активным потреблением в коагуляционном процессе и потерями при повреждении сосудов (табл. 1). При большей кровопотере происходит более значительный выход данного белка из кровотока, чем объясняется существенно меньшая его концентрация у пациентов 2-й группы. Через сутки после операции уровень фибриногена имеет сильную зависимость по сравнению с таковым непосредственно после операции ( $r = 0,61$ ) и имеет значительную отрицательную связь с объемом суточной кровопотери ( $r = -0,41$ ). Наличие корреляции между концентрацией фибриногена и величиной кровопотери было показано также и в исследованиях D. Zeng с соавт. [10].

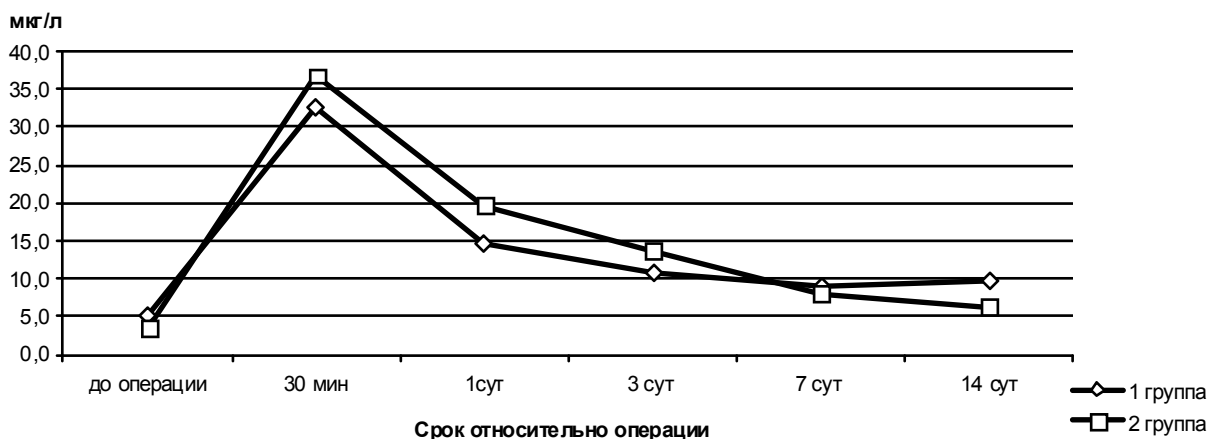


Рис. 1. Динамика тромбинемии (ТАТ) после эндопротезирования тазобедренного сустава в группах с различной кровопотерей.

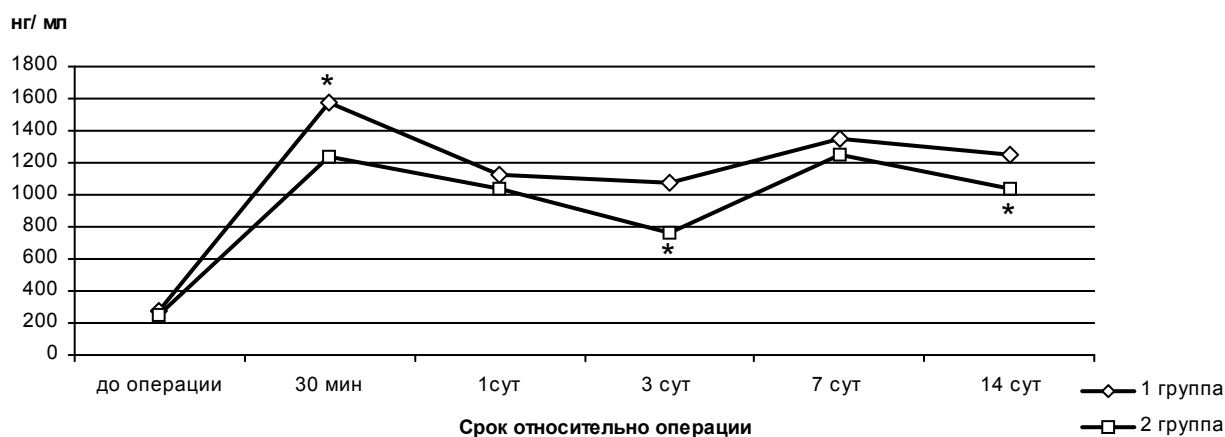


Рис. 2. Динамика продуктов деградации фибрина после эндопротезирования бедренного сустава в группах с различной кровопотерей: \* – различия между группами достоверны ( $p < 0,05$ ).

К 3-м суткам достигает максимума острофазная гиперфибриногенемия в обеих группах, однако тенденция к меньшему уровню фибриногена сохраняется в группе с большей кровопотерей – 7,2 (5,9 – 8,5) и 6,7 (6,2 – 7,5) г/л в 1-й и 2-й группах соответственно. К 7-м суткам концентрация фибриногена имеет тенденцию к снижению – 6,4 (4,8 – 7,9) и 6,1 (4,8 – 7,0) г/л соответственно для 1-й и 2-й групп. Спустя 2 недели после операции концентрация субстрата фибринообразования существенно снижается, но до 21-х суток сохраняется на повышенном уровне в обеих группах: в 1-й группе – 4,3 (3,0 – 4,6) г/л, во 2-й группе – 4,4 (3,9 – 4,8) г/л, что свидетельствует о сохранении острофазной воспалительной реакции и подтверждает наличие связи между коагуляцией и воспалением [3].

Мощное интраоперационное усиление тромбинообразования приводит резкому увеличению образования нерастворимого фибрина, что стимулирует активацию фибринолиза и многократно усиливает продукцию Д-димера у всех пациентов, причем нарастание Д-димера во 2-й группе существенно менее выражено (рис. 2). Это обусловлено существенно меньшей концентрацией субстрата фибринообразования и подтверждается значимой связью уровня Д-димера и фибриногена по окончании операции ( $r = 0,35$ ;  $p < 0,05$ ).

Более низкая концентрация продуктов плазминовой деградации фибрина ассоциирована также со значительно более выраженной депрессией ХПа-зависимого эуглобулинового лизиса (табл. 1) во 2-й группе непосредственно после операции. Это связано, в частности, с большим падением уровня плазминогена: в первой группе происходит снижение данного профермента на 20,9%, тогда как во 2-й группе концентрация плазминогена падает на 36,1%.

К 3-м суткам формирование Д-димера снижается (рис. 2) на фоне максимальной депрессии ХПа-зависимого фибринолиза до 1710 (1350 – 2980) сек в 1-й группе и до 1880 (1530 – 2720) сек во 2-й группе и при сохранении у большинства пациентов по-

ниженного уровня активности плазминогена: 88,6 (78,7 – 102,7) % в 1-й группе и 85,0 (81,3 – 101,2) % во 2-й группе. Причем, в группе с большей кровопотерей понижение концентрации Д-димера существенно более выражено, что обусловлено как несколько меньшей концентрацией фибриногена ( $r = 0,23$ ), так и тенденцией к большему ингибированию фибринолиза ( $r = 0,29$ ).

Через неделю после операции восстанавливается активность плазминогена до 130,9 (111,4 – 133,3) % в 1-й группе и до 114,6 (108,0 – 134,1) % во 2-й группе, а также значительно снижается депрессия ХПа-зависимого эуглобулинового лизиса – 1120 (980 – 1440) и 1170 (780 – 1477) сек в 1-й и 2-й группах соответственно. Вследствие этого существенно повышается активность репарационного лизиса фибрина и уровень Д-димера.

## ВЫВОДЫ

1. На величину интраоперационной и общей кровопотери при эндопротезировании тазобедренного сустава у пациентов, прошедших предоперационный гемостазиологический скрининг и имеющих показатели гемокоагуляции в пределах лабораторной нормы, существенное влияние оказывает скорость полимеризации фибрина, что выражается в длительности тромбинового теста. В свою очередь, длительность тромбинового теста на дооперационном этапе имеет зависимость от концентрации субстрата фибринообразования.

2. Интраоперационная кровопотеря наиболее сильное влияние оказывает на уровень факторов внешнего пути свертывания и физиологических антикоагулянтов, потребление которых резко усиливается в процессе оперативного вмешательства.

3. Кровопотеря до 25 мл/кг/сутки не оказывает значимого влияния на активность тромбинообразования.

5. Фибринолитическая активность вне зависимости от объема кровопотери имеет фазовый характер, депрессия лизиса непосредственно после операции более выражена в группе с большей потерей крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузьмин И.И., Дубов С.К., Кондратовский П.М. и др. Тромбоэмболические и геморрагические осложнения при эндопротезировании тазобедренного сустава. — Владивосток : Дальнаука, 2006. — 235 с.
2. Момот А.П. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики нарушений гемостаза. — Барнаул : АГМУ, 2004. — 104 с.
3. Bunescu A., Widman J., Lenkei R. et al. Increases in circulating levels of monocyte-platelet and neutrophil-platelet complexes following hip arthroplasty // Clin. Sci. (Lond). — 2002. — Vol. 102 (3). — P. 279–286.
4. Dunjić R., Elezović I., Vukasinović Z. Haemostatic disorders in orthopaedic surgery: laboratory diagnosis // Srp. Arh. Celok. Lek. — 2009. — Vol. 137 (9–10). — P. 567–574.
5. Fries D., Innerhofer P., Reif C. et al. The effect of fibrinogen substitution on reversal of dilutional coagulopathy: an in vitro model // Anesth. Analg. — 2006. — Vol. 102 (2). — P. 347–351.
6. Mittermayr M., Streif W., Haas T. et al. Hemostatic changes after crystalloid or colloid fluid administration during major orthopedic surgery: the role of fibrinogen administration // Anesth. Analg. — 2007. — Vol. 105 (4). — P. 905–917.
7. Modig J., Karlström G. Intra- and post-operative blood loss and haemodynamics in total hip replacement when performed under lumbar epidural versus general anaesthesia // Eur. J. Anaesthesiol. — 1987. — Vol. 4 (5). — P. 345–355.
8. Stephan B., Schenk J.F., Pindur G. et al. Influence of bleeding on haemorheology and haemostasis in surgery // Clin. Hemorheol. Microcirc. — 2010. — Vol. 6 (2–3). — P. 183–188.
9. Warwick D., Friedman R.J., Agnelli G. et al. Insufficient duration of venous thromboembolism prophylaxis after total hip or knee replacement when compared with the time course of thromboembolic events: findings from the Global Orthopaedic Registry // J. Bone Joint Surg. Br. — 2007. — Vol. 89 (6). — P. 799–807.
10. Zheng D., Pan H., Cui X. et al. Preliminary study on changes in coagulation function and component transfusion time in patients with massive hemorrhage // Transfus. Apher. Sci. — 2011. — Vol. 44 (1). — P. 15–19.

Сведения об авторах

**Антропова Ирина Петровна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник клинико-биохимической лаборатории ФГУ «Уральский НИИТО им. В.Д. Чаклина» Минздравсоцразвития России (620014, г. Екатеринбург, пер. Банковский, д. 7; тел.: 8 (343) 359-88-51; e-mail: aip.hemolab@mail.ru)

**Юшков Борис Германович** – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Института иммунологии и физиологии УрО РАН (620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, д. 106; тел.: 8 (343) 374-00-70; e-mail: b.yushkov@iip.urun.ru)