

Громов П.В., Шаповалов К.Г.

Читинская государственная медицинская академия,
г. Чита

ВЫЯВЛЕНИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ ИЗМЕНЕНИЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

Целью исследования было выявление закономерности изменений показателей свертывания крови и микроциркуляции у больных в раннем послеоперационном периоде после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава (ТЭТС). Регистрировались показатели микроциркуляции и шунтирования, а также максимальные амплитуды колебаний в эндотелиальном диапазоне; для изучения системы гемостаза и фибринолиза определяли: концентрацию антигена ADAMTS-13 и его ингибитора, уровень ингибитора тканевого пути свертывания крови (TFPI), содержание тканевого активатора плазминогена (t-PA), ингибитора тканевого активатора плазминогена-1 (PAI-1) в плазме больных. Установили, что у больных после ТЭТС в раннем послеоперационном периоде в оперированной конечности отмечалось снижение показателя микроциркуляции в 1,3 раза по сравнению с показателями интактной конечности, при этом показатель шунтирования в оперированной конечности возрастал на 15 %. У пациентов после ТЭТС в венозной крови оперированной конечности отмечалось увеличение содержания антигена ADAMTS-13 в 1,4 раза относительно интактной. У пациентов, перенесших ТЭТС в раннем послеоперационном периоде, в плазме уровень TFPI увеличивался в оперированной и интактной конечностях относительно группы контроля в 1,8 и 1,6 раза, соответственно. Определили, что у больных в раннем послеоперационном периоде концентрация t-PA снижалась в 1,9 раза относительно группы контроля, а PAI-1 уменьшалась в 1,6 раза. Установлена прямая связь средней силы между экспрессией тканевого фактора и уровнем ингибитора пути тканевого фактора и способностью тромбоцитов к адгезии с лимфоцитами. Прямая связь средней силы регистрировалась между адгезивной способностью лимфоцитов к кровяным пластинкам и показателем развития эуглобулинового фибринолиза и t-PA и PAI-1.

Ключевые слова: протезирование тазобедренного сустава; микроциркуляция; гемостаз.

Gromov P.V., Shapovalov K.G.
Chita State Medical Academy, Chita

DETECTION OF REGULARITIES CHANGES OF MICROCIRCULATION AT PATIENTS AFTER HIP REPLACEMENT

The aim of the study was to identify detection regularities changes of microcirculation in patients in the early postoperative period after total hip replacement. The parameters of microcirculation and bypass surgery, and the maximum amplitude of oscillations in endothelial range, for the study of hemostasis and fibrinolysis were determined: the concentration of antigen, ADAMTS-13 and its inhibitor, the level of tissue inhibitor of the way of blood coagulation (TFPI), the contents of tissue plasminogen activator (t-PA), tissue plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) in the plasma of patients. Found that patients after total hip replacement in the early postoperative period in the operated limb was noted decline in the microcirculation in 1,3 times as compared with the intact limb, with the index shunt in the operated limb increased by 15%. Patients after total hip replacement in the venous blood of the operated limb had increased antigen content ADAMTS-13 in 1,4 times relatively intact. Patients after total hip replacement in the early postoperative period, the plasma levels of TFPI increased in the operated and intact limbs relative to the control group in the 1,8 and 1,6 respectively. Determined that patients in the early postoperative period, the concentration of t-PA was reduced in 1,9 times with respect to the control group, and PAI-1 decreased in 1,6 times. Based on the data computed correlation: the average force between the expression of tissue factor and the level of the inhibitor towards tissue factor and platelet adhesion to lymphocytes. Direct link average recorded between the adhesive ability of lymphocytes to platelets and exponent bypass surgery, as well as the maximum amplitude of oscillations in endothelial range, and between the duration of euglobulin fibrinolysis and t-PA and PAI-1.

Key words: hip arthroplasty; microcirculation; hemostasis.

Заболевания опорно-двигательного аппарата, требующие проведения операций эндопротезирования крупных суставов, занимают одно из ведущих мест среди патологий, приводящей к инвалидизации населения [1]. Остается высокой потребность в выполнении протезирования тазобедренного сустава. При этом, в связи с травматичностью оперативного вмешательства и пожилым возрастом, сохраняется серьезный риск развития осложнений в раннем послеоперационном периоде, влияющих на качество и прогноз лечения [2]. На сегодняшний день присутствует необходимость дальнейшего изучения механизмов изменений в системе гемостаза и состояния сосудов микроциркуляторного русла у больных после эндопротезирования тазобедренного сустава.

Цель исследования — выявить закономерности изменений показателей свертывания крови и микроциркуляции у больных в раннем послеоперационном периоде после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе представлены результаты исследований показателей микроциркуляции и гемостаза у 32 больных в раннем послеоперационном периоде после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава (ТЭТС). Все больные оперированы в Городской клинической больнице № 1 г. Читы, выполнялось ТЭТС бесцементным методом. Анестезиологическое пособие — спинномозговая анестезия, степень анестезиологического риска составляла II по классификации ASA. Объем интраоперационной кровопотери — 341 ± 97 мл, возраст больных — 53 ± 9 лет. Коли-

чество мужчин составило 30,3%. Критерии исключения: курение, наличие заболеваний в стадии декомпенсации по сопутствующей соматической патологии.

Всем больным проводилась профилактика тромбозомболических осложнений в соответствии со стандартными протоколами — на ночь за 12 часов до операции низкомолекулярные гепарины в дозе надропарина кальция 0,3 мл подкожно. У всех обследованных пациентов не отмечалось тромбозомболических осложнений во время нахождения в стационаре. Группой контроля являлись 20 добровольцев из числа сотрудников ГКБ № 1 г. Читы, сопоставимые по полу, возрасту с группой больных. В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (1964) и Правилами клинической практики в РФ, утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Исследовались показатели микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии аппаратом ЛАКК-02. Датчик устанавливали по тыльной поверхности стопы в I межплюсневом промежутке. ЛДФ-граммы регистрировались в течение 7 минут в соответствии со стандартными требованиями к методике проведения наблюдения. Исследования проводились в оперированной и контралатеральной конечностях. Регистрировался показатель микроциркуляции (ПМ). После вейвлет-анализа получали показатель шунтирования (ПШ), а также максимальные амплитуды колебаний эндотелиального (Аэ) диапазона.

Методом ИФА определялись концентрация антигена ADAMTS-13 и его ингибитора, уровень ингибитора тканевого пути свертывания крови — TFPI, содержание тканевого активатора плазминогена (t-PA), ингибитора тканевого активатора плазминогена-1 (PAI-1) в плазме больных. Определение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии проводилось по методу Ю.А. Витковского (1999).

Статистический анализ результатов исследования выполнялся с помощью компьютерной программы

Корреспонденцию адресовать:

ГРОМОВ Петр Владимирович,
672049, Забайкальский край, г. Чита, МКР Северный, д. 22, кв. 8.
Тел.: 8 (3022) 41-11-02; +7-924-274-45-00.
E-mail: pitgrom@mail.ru

статистической обработки данных Biostat (версия 3,0 free). Для оценки количественных показателей определялись стандартные статистические характеристики: среднее значение и средняя ошибка средней ($M \pm m$). Показатель достоверности вычислялся с помощью рангового непараметрического критерия Манна-Уитни и параметрического критерия Стьюдента. Для исследования тесноты и направленности взаимосвязей между изучаемыми параметрами применялся корреляционно-регрессионный анализ (коэффициенты линейной корреляции Пирсона) с обязательным определением достоверности установленной связи по величине « r ».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что у больных после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава при анализе ЛДФ-грамм с оперированной конечности отмечалось снижение показателя микроциркуляции в 1,3 раза по сравнению с показателями интактной конечности ($p < 0,05$), при этом показатель шунтирования в оперированной конечности возрастал на 15 % ($p < 0,05$) (табл. 1). Снижение показателя микроциркуляции свидетельствовало о наличии спазма сосудов, при этом увеличение показателя шунтирования указывало на активацию симпатической иннервации в зоне хирургической агрессии. Уменьшение ПМ отражало замедление кровотока, что на фоне поврежденного эндотелия создавало условия для активации системы гемостаза [3].

При анализе спектра максимальных амплитуд колебаний кровотока, в 1,6 раза ($p < 0,05$) уменьшалась амплитуда максимальных колебаний в эндотелиальном диапазоне, регистрируемых с оперированной конечности, по сравнению с интактной. Очевидно, операционная агрессия приводила как к непосредственной активации и повреждению эндотелия, так и к появлению факторов, влияющих на стенку сосудов опосредованно [4].

Установлено, что после ТЭТС у больных в венозной крови оперированной конечности отмечалось увеличение содержания антигена ADAMTS-13 в 1,4 раза ($p < 0,05$) относительно интактной (табл. 2). Вероятно, высвобождение ADAMTS-13 в сосудах зоны оперативного вмешательства происходило при иннервации локальных гуморальных факторов, проникающих в системный кровоток. Такие изменения соответствовали превалирующей активации процессов сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Повышение уровня металлопротеиназы ADAMTS-13 в крови оперированной конечности, по сравнению с интактной, свидетельствовало о значительном изменении функционального состояния эндотелия зоны хирургической агрессии и более дистальных сегментов конечности [5].

Таблица 1
Показатели микроциркуляции и компонентов регуляции тонуса сосудов нижних конечностей у больных после эндопротезирования тазобедренного сустава ($M \pm m$)

Показатель	Интактная конечность (n = 32)	Оперированная конечность (n = 32)	p
ПМ, пф. ед.	5,62 ± 0,51	4,32 ± 0,37	< 0,05
ПШ, пф. ед.	1,26 ± 0,05	1,44 ± 0,06	< 0,05
Аэ, пф. ед.	0,41 ± 0,05	0,26 ± 0,02	< 0,05

Примечание: p - значимые различия показателей относительно интактной конечности.

У пациентов, перенесших ТЭТС, в раннем послеоперационном периоде уровень TFPI в плазме увеличивался в оперированной и интактной конечностях относительно группы контроля в 1,8 раза и 1,6 раза ($p < 0,05$), соответственно (табл. 2). Так как TFPI является основным антикоагулянтом эндотелиального генеза, возрастание его уровня свидетельствовало о повреждении и активации клеток эндотелия в зоне хирургической агрессии. Являясь главным ингибитором, блокирующим реализацию реакции системы гемостаза по внешнему пути свертывания, TFPI высвобождался при сужении и замедлении тока крови из функционально измененного эндотелия. Активация плазменно-коагуляционного гемостаза у больных после ТЭТС имела системный характер, с преобладанием в оперированной конечности [6].

Установлено, что у больных в раннем послеоперационном периоде концентрация t-PA снижалась в 1,9 раза ($p < 0,05$) относительно группы контроля, а PAI-1 уменьшалась в 1,6 раза ($p < 0,001$) (табл. 3). Снижение уровня t-PA в плазме больных после эндопротезирования тазобедренного сустава отражало уменьшение активности процессов фибринолиза. Падение уровня t-PA могло быть связано с его потреблением вследствие активации гемостаза, изменением

Таблица 2
Показатели системы гемостаза у больных после эндопротезирования тазобедренного сустава ($M \pm m$)

Показатель	Группа контроля (n = 20)	Интактная конечность (n = 32)	Оперированная конечность (n = 32)
Антиген ADAMTS-13, %	51,6 ± 4,1	39,5 ± 2,6 $p < 0,05$	50,4 ± 4,7 $p < 0,05$; $p_1 < 0,05$
TFPI, ng/ml	127,2 ± 14	207,2 ± 24 $p < 0,05$	230,4 ± 32 $p < 0,05$; $p_1 < 0,05$

Примечание: p - значимые различия показателей относительно контроля; p_1 - значимые различия показателей относительно интактной группы.

Сведения об авторах:

ГРОМОВ Петр Владимирович, аспирант, кафедра анестезиологии и реаниматологии, ГБОУ ВПО «ЧГМА», г. Чита, Россия. E-mail: pitgrom@mail.ru

ШАПОВАЛОВ Константин Геннадьевич, доктор мед. наук, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии, ГБОУ ВПО «ЧГМА», г. Чита, Россия.

напряжения сдвига на фоне явлений стаза и микротромбоза, что подтверждалось данными ЛДФ-граммы, а также снижением секреторной активности эндотелия.

Таблица 3
Показатели системы фибринолиза у больных после эндопротезирования тазобедренного сустава (M ± m)

Показатель	Группа контроля (n = 20)	Больные после эндопротезирования тазобедренного сустава (n = 32)	p
t-PA, нг/мл	1,8 ± 0,4	0,94 ± 0,1	< 0,05
PAI-1, нг/мл	96 ± 5	60 ± 3	< 0,001

Примечание: p - значимые различия показателей относительно контрольной группы.

У больных после ТЭТС отмечалось повышение адгезивной способности тромбоцитов к лимфоцитам в 1,5 раза по отношению к группе контроля (количество лимфоцитарно-тромбоцитарных розеток в группе контроля — 12 ± 1 , после эндопротезирования — 19 ± 2 ; $p < 0,05$). Известно, что при повреждении тканей возникает тесное взаимодействие между отдельными лейкоцитами, тромбоцитами и сосудистой стенкой. При этом и лейкоциты, и тромбоциты мигрируют из сосудистого русла и скапливаются в области очага повреждения. Высвобождающиеся из активированных и поврежденных эндотелиальных клеток биологически активные вещества способны стимулировать адгезивную и агрегационную функцию тромбоцитов. Известно, что под влиянием цитокинов на эндотелиоцитах возрастает концентрация молекул адгезии [7]. При этом одни лейкоциты присоединяются к эндотелию, тогда как другие адгезируют к уже прикрепленным клеткам. Увеличение феномена лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии может указывать на активацию клеточного гемостаза и повреждение эндотелия [8].

Установлена прямая связь средней силы между экспрессией тканевого фактора и уровнем ингибитора пути тканевого фактора ($r=0,55$, $p<0,05$). Активированные лейкоциты экспрессируют тканевый фактор, TFPI являясь его главным ингибитором, блокирует гиперактивацию системы гемостаза при повышенных концентрациях тканевого фактора.

Установлена прямая связь средней силы между экспрессией тканевого фактора и способностью к коагрегации тромбоцитов к лимфоцитам ($r = 0,67$, $p < 0,05$). Активированные лейкоциты синтезируют больше тканевого фактора и вступают активней в контакт с тромбоцитами. Стимуляция происходит провоспалительными цитокинами, продуктами активированных эндотелиоцитов.

После протезирования тазобедренного сустава у больных выявлялась прямая связь средней силы адгезивной способности лимфоцитов к кровяным пла-

стинкам и показателем шунтирования, а также максимальной амплитуды колебаний в эндотелиальном диапазоне ($r = 0,36$, $p < 0,05$; $r = 0,41$, $p < 0,05$). Высвобождающиеся из активированных и поврежденных эндотелиальных клеток биологически активные вещества способны стимулировать адгезивную и агрегационную функцию тромбоцитов. Вероятно, при образовании коагрегатов лимфоцитов и кровяных пластинок снижается нутритивный кровоток, включаются механизмы компенсации тканевой микроциркуляции.

У пациентов после ТЭТС регистрировалась прямая связь средней силы между длительностью развития эуглобулинового фибринолиза и t-PA и PAI-1 ($r = 0,46$, $p < 0,05$; $r = 0,68$, $p < 0,05$). По всей видимости, выделение и потребление t-PA и PAI-1 оказывало значительное влияние на состояние системы фибринолиза после протезирования тазобедренного сустава. Кроме того, из полученных результатов следует, что ингибирующее влияние PAI-1 на скорость эуглобулинового фибринолиза преобладало над активирующим действием t-PA.

Таким образом, у больных после ТЭТС в раннем послеоперационном периоде выявлялись многочисленные корреляционные взаимосвязи показателей микроциркуляции и состояния компонентов регуляции сосудистого тонуса с одной стороны, эндотелийзависимых механизмов реализации процессов сосудисто-тромбоцитарного и плазменно-коагуляционного гемостаза, с другой. Ряд повреждающих факторов (кровопотеря, боль, зона сотрясения, иммобилизация) вызывали значительные изменения функционального состояния эндотелиоцитов. В результате регистрировались многочисленные изменения гомеостаза в зоне оперированной конечности, вызванные и потенцированные сдвигами секреторной активности эндотелиоцитов.

ВЫВОДЫ:

1. Установлено, что после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава в раннем послеоперационном периоде у больных наблюдалось уменьшение показателя микроциркуляции в 1,3 раза ($p < 0,05$), снижение максимальных амплитуд в эндотелиальном диапазоне в 1,6 раза ($p < 0,05$), возрастание показателя шунтирования на 15 % ($p < 0,05$) в оперированной конечности относительно интактной.
2. Выявлено, что после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава в раннем послеоперационном периоде у пациентов регистрировались уменьшение уровня ADAMTS-13 в 1,4 раза ($p < 0,05$) в интактной конечности относительно оперированной, концентрация TFPI увеличилась в 1,8 раза ($p < 0,05$). Содержание t-PA и

Information about authors:

GROMOV Peter Vladimirovich, postgraduate student, the department of anesthesiology and intensive care, Chita State Medical Academy, Chita, Russia. E-mail: pitgrom@mail.ru

SHAPOVALOV Konstantin Gennadievich, doctor of medical sciences, head of the department of anesthesiology and intensive care, Chita State Medical Academy, Chita, Russia.

РАI-1 в крови снижались в 1,9 раза ($p < 0,05$) и 1,6 раза ($p < 0,001$), соответственно, относительно группы контроля.

3. После тотального эндопротезирования тазобедренного сустава в раннем послеоперационном периоде у пациентов определена прямая связь средней силы между экспрессией тканевого фактора и уров-

нем ингибитора пути тканевого фактора и способностью тромбоцитов к адгезии с лимфоцитами. Установлена прямая связь средней силы между адгезивной способностью лимфоцитов к кровяным пластинкам и показателем шунтирования, а также максимальной амплитудой колебаний в эндотелиальном диапазоне и уровнем t-PA, РАI-1.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Качество жизни больных с показаниями к эндопротезированию тазобедренного сустава /М.Э. Гурылева, А.И. Юосеф, Г.Г. Гарифулов и др. //Эндопротезирование в России: Всерос. монотематический сб. науч. ст. – Казань; СПб., 2005. – Вып. I. – С. 138-145.
2. Загреков, В.И. Предупреждение гемодинамических осложнений при операциях на тазобедренном суставе в условиях субарахноидальной анестезии /В.И. Загреков, Г.А. Максимов //Проблема безопасности в анестезиологии: Матер. II Междунар. конф. – М., 2007. – С.41-43.
3. Куропаткин, А.И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: руков. для врачей /А.И. Куропаткин, В.В. Сидоров. – М., 2005. – 256 с.
4. Изменения компонентов сосудистого тонуса и показателей микроциркуляции при отморожениях нижних конечностей /К.Г. Шаповалов, В.А. Сизоненко, Е.Н. Бурдинский и др. //Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. – 2008. – № 3. – С. 67-68.
5. Кузник, Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии /Б.И. Кузник. – Чита: Экспресс изд-во, 2010. – 832 с.
6. Петрищев, Н.Н. Физиология и патофизиология эндотелия. Дисфункция эндотелия /Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов. – СПб.: СПбГМУ, 2003. – С. 4-38.
7. Киричук, В.Ф. Дисфункция эндотелия /В.Ф. Киричук, П.В. Глыбочко, А.И. Пономарева. – Саратов: Изд-во Саратовского мед. ун-та. – 2008. – 129 с.
8. Взаимодействие лейкоцитов и тромбоцитов с эндотелием и ДВС-синдромом /Ю.А. Витковский, Б.И. Кузник, А.В. Солпов и др. //Тромбоз, гемостаз и реология. – 2006. – № 1. – С. 15-28.