

Характеристика системы гемостаза при дистракционном остеосинтезе

А.М. Аранович, Е.В. Трофимова, В.В. Базарный

The characteristic of hemostasis system in distraction osteosynthesis

A.M. Aranovich, Y.V. Trofimova, V.V. Bazarny

Государственное учреждение

Российский научный центр "Восстановительная травматология и ортопедия" им. академика Г. А. Илизарова, г. Курган
(генеральный директор — заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор В.И. Шевцов)

В статье проанализирована динамика изменений показателей системы гемостаза при дистракционном остеосинтезе у пациентов с субъективно недостаточным ростом. Выявлено, что дистракционный остеогенез характеризуется фазными изменениями гемокоагуляционного потенциала.

Ключевые слова: дистракционный остеосинтез, гемостаз, тромбоциты.

The dynamics of the changes of hemostasis system indices has been analyzed in distraction osteosynthesis in patients with "subjectively insufficient" growth. It has been revealed that distraction osteogenesis is characterized by phased changes of hemocoagulative potential.

Keywords: distraction osteosynthesis, hemostasis, platelets.

ВВЕДЕНИЕ

Сокращение сроков лечения ортопедических больных является одной из основных задач практической медицины в настоящее время, решить которую возможно при наличии надежных критериев качества репаративного остеогенеза, способных дать лечащему врачу возможность прогнозировать его течение и вводить соответствующие корректировки на этапах лечения. В этой связи исследовалось большое количество биохимических, клинических, иммунологических показателей [1, 2, 4].

Комплексных исследований системы гемостаза при удлинении конечностей методом чрескостного дистракционного остеосинтеза (ЧДО) ранее не проводилось, хотя в 80-х годах прошлого века в лаборатории экспериментальной травматологии и ортопедии РНЦ «ВТО» имени академика Г.А. Илизарова были выполнены работы по изучению изменения коагулологических показателей в процессе удлинения костей у животных [8]. Интерес к гемостазиологическим исследованиям возрос в последнее время, когда расшири-

лись представления о процессе свертывания крови, основанные на приоритете взаимодействия активаторов и ингибиторов коагуляции, больше стало известно о структуре, синтезе и функции факторов свертывания, деградации фибрина, роли тромбоцитов [3, 6, 7, 11, 12]; были пересмотрены взгляды на механизм ответа системы гемостаза на воспалительный процесс [5] и механическую травму [9]. Внедрение в широкую практику стандартизированных коагулологических методик, а также возросший методологический уровень исследований позволяет более полно изучить изменения, происходящие в системе гемостаза при дистракционном остеосинтезе, оценить их взаимосвязь с остеогенезом, а также использовать новые способы прогнозирования течения репаративного остеогенеза, основанные на гемостазиологических тестах.

Цель настоящей работы — оценить динамику изменений показателей системы гемостаза при дистракционном остеосинтезе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 16 соматически здоровых пациентов обоего пола, находившихся в

РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова по поводу субъективно недостаточного роста с целью его уве-

личения. Средний возраст пациентов составил $27,3 \pm 8,1$ года, величина среднего удлинения, которое осуществляли методом ЧДО – $6,7 \pm 1,8$ см.

Исследование крови проводили при поступлении пациента в клинику, на третьи-пятые сутки после операции, на 10-14-е сутки distraction и через месяц после начала фиксации.

Использовались следующие методы исследования системы гемостаза:

1. Тромбоцитарный гемостаз: определение времени кровотечения (по Шитиковой); подсчет количества тромбоцитов в крови на гематологическом анализаторе «Медоник Са-470» (Швеция) и фазово-контрастным методом; исследование агрегационной функции тромбоцитов (в качестве индуктора агрегации использовали аденозиндифосфат (АДФ) в концентрации 0,5 мкМ и 5 мкМ, адреналин – 10 мкг/мл, коллаген – 20 мг/мл, ристомин 10 мг/мл, а также оценивали спонтанную агрегацию) и определение фактора Виллебранда на автоматизированном анализаторе агрегации «Биола-230 LA» (Россия) – классическим по Борну и методом лазерной индикации размеров формирующихся агрегатов.

2. Коагуляционный гемостаз: определение времени свертывания цельной крови по Сухареву, активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ), определение содержания фибриногена в плазме по Клауссу (коагулометр Start-4 фирмы Roche, Германия).

3. Определение маркеров внутрисосудистого свертывания – ортофенантролиновый тест по В.А. Елыкомову и А.П. Момоту.

4. Физиологические антикоагулянты: определение активности антитромбина III по Abilgaard, скрининг нарушений в системе протеина C («Парус»-тест).

5. Исследование фибринолитической системы: XIIa – зависимый эуглобулиновый лизис, эуглобулиновый лизис при активации стрептокиназой, определение плазминогена с применением хромогенного субстрата.

В работе использовали реактивы фирмы "Roche Diagnostics" (Франция) и "Технология-Стандарт" (Россия).

Пробы венозной крови получали утром натощак из локтевой вены в пластиковые пробирки с антикоагулянтом. Кровь стабилизировали 0,11М цитрата натрия в зависимости от величины гематокрита. Богатую тромбоцитами плазму получали центрифугированием при 1000 об/мин (160 g) в течение 7 мин., бедную – центрифугированием при 3000 об/мин (1400 g) в течение 15 мин. Для исследования активности тромбоцитов на двухканальном лазерном анализаторе агрегации готовили суспензию тромбоцитов с фиксированным количеством тромбоцитов, равным $2,5 \times 10^5$ клеток в 1 мкл. Исследование проводили в течение двух часов от момента взятия крови.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием модуля "Непараметрическая статистика" к программе Excel. Динамику показателей оценивали по критерию Вилкоксона-Манна-Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование показало отсутствие различий в количестве тромбоцитов на всех этапах лечения, при этом наблюдалось изменение их функциональной активности, связанное с оперативным вмешательством. Так, в послеоперационном периоде наблюдалось повышение спонтанной и 0,5 мкМ АДФ индуцированной агрегации тромбоцитов – наиболее чувствительного показателя функциональной способности тромбоцитов. Значения указанного параметра возвращались к дооперационным на 10-14-й день distraction. Эти данные согласуются с результатами других авторов [10].

Использование в качестве индукторов агрегации больших доз АДФ, адреналина, коллагена, ристомидина не привели к изменению агрегации тромбоцитов. Выявилось достоверное укорочение длительности кровотечения на всех этапах лечения, что также связано с повышением функции тромбоцитов.

Уровень фактора Виллебранда, являющийся маркером повреждения сосудистой стенки, в течение периода наблюдения достоверно не изменялся.

Оперативное вмешательство и последующая distraction, продолжающаяся 2,5-3 месяца в зависимости от величины удлинения, закономерно вызывали активацию внутрисосудистого свертывания крови, о чем свидетельствовало значительное повышение уровня растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК) в послеоперационном периоде, на этапе distraction и постепенное его снижение, но не восстановление на этапе фиксации.

Исследование коагуляционного звена гемостаза показало достоверное и длительное повышение уровня фибриногена в послеоперационном периоде и периоде distraction, что отражает как острофазовую реакцию организма на механическое повреждение и длительное раздражение, так и изменение коагуляционного потенциала. Указанные сдвиги возвращались к исходному уровню лишь на этапе фиксации, когда завершались активные процессы остео- и коллагеногенеза.

Тромбиновое время – один из наиболее чувствительных тестов, заметно удлинялся относительно контроля на этапе фиксации, что корре-

лировало и с другими тестами – АПТВ и ПВ. Это связано, возможно, с некоторым истощением факторов свертывания в процессе дистракционного остеосинтеза.

Динамическое наблюдение за физиологическими антикоагулянтами в процессе ЧДО показало снижение в послеоперационном периоде функциональной активности антитромбина III в связи с его потреблением в результате оперативного вмешательства и восстановление ее к 10-14-м суткам дистракции. Скрининг нарушений в системе протенина С не выявил изменений в сравнении с дооперационными значениями на протяжении всего периода наблюдения.

При исследовании фибринолитической системы наблюдали удлинение в послеоперационном периоде ХПа – зависимого эуглобулинового лизиса и снижение индекса резерва плазминогена; эти показатели не вернулись к дооперационным значениям на протяжении всего периода наблюдения. Определение плазминогена с применением хромогенного субстрата на всех сроках исследования не отличались от дооперационных значений. Это некоторое противоречие в полученных результатах объясняется разным методологическим подходом к оценке фибринолитической системы.

Таблица 1

Показатели гемостаза при дистракционном остеосинтезе

Показатели, сроки исследования	Медиана	25-й процентиль	75-й процентиль	*p
длительность кровотечения, сек				
до операции	120	60	157,5	
3-5-е сутки после операции	60	37,5	60	0,030
10-14-е сутки дистракции	52,5	41,25	67,5	0,007
1 месяц фиксации	45	30	60	0,003
спонтанная агрегация, опт. ед.				
до операции	0,71	0,6125	0,97	
3-5-е сутки после операции	1,93	0,855	2,805	0,011
10-14-е сутки дистракции	0,47	0,355	1,165	0,359
1 месяц фиксации	0,69	0,395	2,045	0,076
АДФ, 0,5 мкМ, опт. ед				
до операции	2,015	1,625	2,5125	
3-5-е сутки после операции	3,44	3,14	4,31	0,030
10-14-е сутки дистракции	1,875	1,6625	2,37	0,275
1 месяц фиксации	2,565	1,58	4,4875	0,250
фибриноген, г/л				
до операции	2,66	2,44	3,1	
3-5-е сутки после операции	5,6	4,2	6,15	4,45x10 ⁻⁵
10-14-е сутки дистракции	3,9	3,25	3,9	0,001
1 месяц фиксации	3	2,825	3,25	0,096
РФМК, x10⁻² мг/мл				
до операции	3	3	3	
3-5-е сутки после операции	16	10,5	18	2,24x10 ⁻⁶
10-14-е сутки дистракции	6	4,75	7,25	1,19x10 ⁻⁵
1 месяц фиксации	3,75	3	5,625	0,016
антитромбин III, %				
до операции	109	100	115	
3-5-е сутки после операции	89	82	109	0,02
10-14-е сутки дистракции	100	91	109,5	0,144
1 месяц фиксации	97,5	85	117,75	0,192
плазминоген, %				
до операции	74,95	59,55	85,775	
3-5-е сутки после операции	84,2	75,8	96,4	0,132
10-14-е сутки дистракции	73,9	67,725	103,5	0,318
1 месяц фиксации	77	70,975	91,8	0,96
ХПа-зав. эуглобул. лизис, мин				
до операции	5	5	5	
3-5-е сутки после операции	13	11	23	1,76x10 ⁻⁶
10-14-е сутки дистракции	13	10	21	2,78x10 ⁻⁶
1 месяц фиксации	9	7	11	4,97x10 ⁻⁵
Индекс резерва плазминогена, %				
до операции	100	94	100	
3-5-е сутки после операции	75	71	80,25	1,14x10 ⁻⁵
10-14-е сутки дистракции	83,5	72,25	87	6,22x10 ⁻⁵
1 месяц фиксации	81	79,25	84,25	0,003

Примечание: * – значение p приводится в сравнении с дооперационными значениями.

Таблица 2

Показатели коагуляционного звена гемостаза

Показатели, сроки исследования	Медиана		25-й процентиль		75-й процентиль		*p
	К	П	К	П	К	П	
АПТВ, сек							
до операции	38	38	36,5	36	39	43	0,33
3-5-е сутки после операции	37	36	36	33,5	39,25	38	0,14
10-14-е сутки distraction	39	38	37	33,5	40	40,5	0,21
1 месяц фиксации	38	40	35	37	39,5	40	0,07
ПВ, сек							
до операции	12,6	12,3	12	12	15	14,6	0,33
3-5-е сутки после операции	13	13	12,2	12,5	13,6	13,8	0,34
10-14-е сутки distraction	13,4	13,5	12,2	13	14,5	14,3	0,28
1 месяц фиксации	12,6	13	12,5	12,6	14	14,7	0,09
ТВ, сек							
до операции	14,3	14,5	14	14	15	15	0,31
3-5-е сутки после операции	14	14	14	14	14,5	15	0,5
10-14-е сутки distraction	14,3	15	14	14	14,5	15	0,17
1 месяц фиксации	14	15	14	14,5	14,3	15,5	0,008

Примечание: * – значение p приводится в сравнении с данными контроля; К – контрольное время; П – время образования сгустка у пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, distractionный остеогенез характеризуется фазными изменениями гемокоагуляционного потенциала. В частности, особенностью послеоперационного периода является стереотипная острофазовая реакция. Пери-

од distraction сопровождается активацией процесса свертывания крови. Практически полное восстановление гемостазиологических показателей происходит во время фиксации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аранович, А.М. Иммунологический статус и способ лабораторного прогнозирования рецидива процесса у больных с хроническим остеомиелитом при лечении методом чрескостного остеосинтеза / А.М. Аранович, Н.Н. Коршок // Гений ортопедии. - 1996. - №1. - С. 56-58.
2. Базарный, В.В. Функциональная активность мононуклеарных клеток крови при регенерации костной ткани / В.В. Базарный, Э.Б. Макарова, А.В. Осипенко // Бюлл. эксперим. биол. - 1994. - №1. - С. 104-105.
3. Баркаган, З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. - М.: Ньюдиамед, 2001. - 296 с.
4. Гюльназарова, С.В. Раннее прогнозирование состояния костеобразования при удлинении костей / С.В. Гюльназарова, В.И. Мамаев // Ортопед., травматол. - 1989. - №4. - С. 32-35.
5. Зайчик, А.И. Основы общей патологии / А.И. Зайчик, Л.П. Чурилов. - Ч. 1. Основы общей патофизиологии. - СПб.: ЭЛБИ, 1999. - 624с.
6. Зубаиров, Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования / Д.М. Зубаиров. - Казань: Фэн, 2000. - 364с.
7. Папаян, Л.П. Современное представление о механизме регуляции свертывания крови / Л.П. Папаян // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2003. - №2. - С.7-11.
8. Сбродова, Л.И. Свертывающая и фибринолитическая активность крови при удлинении голени в эксперименте / Л.И. Сбродова, Л.И. Грачева, А.Д. Наумов // Ортопед., травматол. - 1985. - №10. - С. 31-32.
9. Травматическая болезнь / Под ред. И.И. Дерябина, О.С. Насонкина. - Л.: Медицина, 1987. - 304 с.
10. Association of platelet function in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy, transient myocardial ischemia, and coronary artery disease / Z. Gabbasov, Ye. Parfenova, E. Popov et al. // Platelets. - 1998. - N 9. - P. 191-195.
11. Platelet activation and function after trauma / R.C. Jacoby, J.T. Owings, J. Holmes et al. // J. Trauma. - 2001. - Vol. 51. - P. 639-647.
12. Newer concepts of blood coagulation / H.R. Roberts, D.M. Monroe, J.A. Oliver et al. // Haemophylia. - 1998. - Vol. 4. - P. 331-334.

Рукопись поступила 29.03.04.