

## КЛИНИЧЕСКИ «НЕМАЯ» ТРОМБОФИЛИЯ У БОЛЬНЫХ СО СКЕЛЕТНОЙ ТРАВМОЙ ПРИ РАЗЛИЧНОМ КАРДИОЛОГИЧЕСКОМ СТАТУСЕ

**В.Л. Батаговский**  
ЧелГМА, г. Челябинск

Исследовано состояние системы гемостаза у пациентов с переломами трубчатых костей в госпитальный и отдаленный периоды. Проведено сопоставление данных коагулограммы и агрегации тромбоцитов у травматологических пациентов с различным исходным кардиологическим статусом. Обследовано 106 больных, из них 58 – в период стационарного лечения переломов. Обнаружено значительное повышение маркеров тромбоинемии у больных с травмами в сравнении с пациентами без переломов. Выявлены достоверно более выраженные тромбофилические сдвиги у травматологических пациентов с наличием ИБС и факторов сердечно-сосудистого риска. Отмечено взаимозависимое участие всех подсистем гемостаза в формировании приобретенной тромбофилии.

*Ключевые слова:* травма, система гемостаза, тромбозы, тромбофилия, факторы риска, ИБС, гипертоническая болезнь.

Высокая распространенность кардиологической патологии и сердечно-сосудистых факторов риска наряду с «травматической эпидемией» обуславливает интерес к изучению влияния кардиологического статуса на возможные осложнения скелетной травмы. Среди данных осложнений на первые позиции по частоте и опасности выходят флелотромбозы, являющиеся потенциальными источниками тромбоэмболий. В структуре травматических поражений преобладают закрытые и открытые переломы костей конечностей. При этом создаются условия для часто неконтролируемых нарушений во всех функциональных системах гемостаза с развитием гиперкоагуляционного синдрома. Так, по некоторым данным, риск развития тромбоза глубоких вен при переломах голени и бедра достигает 40–50 % [8]. В то же время 80 % тромбозов протекают бессимптомно и не диагностируются.

Цель настоящего исследования – проведение сравнительного анализа показателей системы гемостаза у травматологических больных с различным исходным кардиологическим статусом.

**Материалы и методы исследования.** Обследовано 106 человек. Для сравнительной оценки параметров гемостаза сформированы следующие группы больных. В первую (n = 58) вошли пациенты с переломами трубчатых костей верхних и нижних конечностей, проходившие стационарное лечение в травматологическом отделении МУЗ ГКБ № 1 г. Челябинска – 26 мужчин и 32 женщины в возрасте 40–79 лет (средний возраст –  $60,8 \pm 1,41$  года). У части больных обнаружены существовавшие до госпитализации сердечно-сосудистые за-

болевания (ССЗ) и факторы риска (ФР). Так, 29 % (n = 17) страдали хроническими формами ИБС, 52 % (n = 30) – гипертонической болезнью, 38 % (n = 22) курили, 19 % (n = 11) имели ожирение I–III степеней, у 16 % (n = 9) было варикозное расширение вен нижних конечностей, 3,4 % (n = 2) перенесли тромбоэмболию в анамнезе. Гипертоническая болезнь в данном исследовании рассматривалась в качестве сердечно-сосудистого ФР. Большинство больных без диагностированной ИБС (n = 41) имели 3 и более фактора тромбофитического и сердечно-сосудистого риска в различных сочетаниях.

Для оценки влияния травмы на состояние гемостаза сформирована группа схожих по клиническим характеристикам пациентов без анамнестических указаний на повреждения трубчатых костей за последние 0,5 года (n = 28). Группу контроля (n = 20) составили сопоставимые по полу и возрасту практически здоровые лица без гипертонической болезни и с минимальным количеством модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска. Более подробная характеристика сравниваемых групп пациентов представлена в табл. 1.

Забор крови у пациентов для исследования производили натощак в вакуумную пробирку с 3,8 %-ным раствором цитрата натрия в соотношении 1:9 к забираемой крови. Изучали параметры сосудистого, тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза. Антиромбогенный потенциал сосудистой стенки оценивали по уровню ингибитора тканевого активатора плазминогена (РАI-I) при помощи метода ИФА. Количество тромбоцитов подсчитывали в венозной крови автоматически на

Таблица 1

Основные клинические характеристики сравниваемых групп пациентов

| Клиническая характеристика больных           |         | Основная группа<br>(перелом +<br>+ ИБС + ФР)<br>(n = 58) | Группа сравнения<br>(ИБС + ФР)<br>(n = 28) | Контрольная группа<br>(практически здоровые)<br>(n = 20) |
|----------------------------------------------|---------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Пол                                          | мужчины | 26 (45 %)                                                | 13 (46 %)                                  | 9 (45 %)                                                 |
|                                              | женщины | 32 (55 %)                                                | 15 (54 %)                                  | 11 (55 %)                                                |
| Возраст, лет (M ± m)                         |         | 60,8 ± 1,41                                              | 61,9 ± 1,59                                | 59,8 ± 1,37                                              |
| Переломы костей верхних конечностей          |         | 20 (34 %)                                                | –                                          | –                                                        |
| Переломы костей нижних конечностей           |         | 38 (66 %)                                                | –                                          | –                                                        |
| Наличие ИБС                                  |         | 17 (29 %)                                                | 7 (31 %)                                   | 0 (0 %)*                                                 |
| Наличие гипертонической болезни              |         | 35 (60 %)                                                | 16 (58 %)                                  | 0 (0 %)*                                                 |
| Курение                                      |         | 22 (38 %)                                                | 10 (35 %)                                  | 4 (20 %)*                                                |
| Ожирение                                     |         | 11 (19 %)                                                | 6 (21 %)                                   | 1 (5 %)*                                                 |
| Варикозное расширение вен нижних конечностей |         | 9 (16 %)                                                 | 4 (15 %)                                   | 0 (0 %)*                                                 |
| Тромбоэмболия в анамнезе                     |         | 2 (3,4 %)                                                | 1 (3,6 %)                                  | 0 (0 %)*                                                 |

\* – p < 0,05 – различия достоверны в сравнении с основной группой и группой сравнения.

гематологическом анализаторе. Агрегацию тромбоцитов (спонтанную, индуцированную адреналином, АДФ и коллагеном) изучали в богатой тромбоцитами плазме, полученной при центрифугировании крови в течение 6 минут со скоростью 1000 об/мин. Активность фактора Виллебранда определяли в тесте агрегации тромбоцитов, индуцированной ристомидином. Показатели коагуляционного гемостаза исследовали в бедной тромбоцитами плазме, которую получали путем центрифугирования крови со скоростью 3000 об/мин в течение 15 минут. Концентрацию растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) определяли в ортофенантролиновом тесте (по Елькомову В.А. и Момоту А.П., 1987), содержание фибриногена определяли по Клаусу, активированное частичное тромбопластиновое время и активность антитромбина – по Баркагану З.С., общую активность фибринолитической системы – в тесте эуглобулинового и XII-а-зависимого (хагеманзависимого) фибринолиза (по Архипову А.Г. и Еремину Г.Ф.). Методом ИФА ис-

следовали количественное содержание D-димера в плазме крови.

## Результаты исследования и их обсуждение.

При сопоставлении показателей коагуляционного гемостаза у больных с переломами и у пациентов без травм в статусе и ближайшем анамнезе обнаружены более выраженные тромбофилические сдвиги в группе травматологических пациентов (табл. 2).

Как видно из табл. 2, у всех травматологических больных отмечено повышение маркеров тромбинемии. Так, значительно увеличено содержание продуктов деградации фибрина – РФМК (норма до 4 мг %), D-димера (норма для использованной тест-системы 0-250 нг/мл). Нормальный уровень D-димера зарегистрирован лишь у 9 % пациентов (n = 5). Тромбиновое время не увеличено (норма 14–17 с). Содержание фибриногена превышало референтные значения (норма 2–4 г/л). АЧТВ – в пределах нормы (норма 28–38 с). Отмечено угнетение активности фибринолитической системы. Показатели времени эуглобулинового и

Таблица 2

Параметры гемостаза у больных с наличием переломов и у пациентов без травм

| Показатели гемостаза              | Основная группа<br>(травма + ИБС + ФР)<br>(n = 58) | Группа сравнения<br>(ИБС + ФР)<br>(n = 28) | p      |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------|
| РФМК, мг %                        | 21,0 ± 0,88                                        | 11,2 ± 0,62                                | < 0,05 |
| Фибриноген, г/л                   | 4,93 ± 0,16                                        | 4,01 ± 0,15                                | < 0,05 |
| Тромбиновое время, с              | 15,1 ± 0,77                                        | 14,3 ± 0,64                                | > 0,05 |
| АЧТВ, с                           | 32,1 ± 1,02                                        | 33,4 ± 1,09                                | > 0,05 |
| Антиромбин III, %                 | 105 ± 2,71                                         | 112 ± 2,80                                 | > 0,05 |
| Эуглобулиновый лизис, мин         | 275 ± 8,98                                         | 249 ± 7,96                                 | < 0,05 |
| XII-а-зависимый лизис, мин        | 31,0 ± 2,45                                        | 15,8 ± 1,74                                | < 0,05 |
| D-димер, нг/мл                    | 874 ± 13,9                                         | 251 ± 8,11                                 | < 0,05 |
| РАI-I, нг/мл                      | 160 ± 4,02                                         | 92,4 ± 3,52                                | < 0,05 |
| Активность фактора Виллебранда, % | 216 ± 5,85                                         | 155 ± 4,22                                 | < 0,05 |

ХП-зависимого лизиса – существенно увеличены (норма 180–240 и 4–10 мин соответственно). Средние значения активности антитромбина – показателя системы естественной антикоагуляции – были нормальными (норма 75–125 %). Активность фактора Виллебранда повышена (норма 50–150 %). У 33 % ( $n = 19$ ) больных отмечена гиперагрегация при стимуляции тромбоцитов адреналином и средней дозой АДФ, несмотря на прием подавляющим большинством пациентов нестероидных противовоспалительных препаратов с анальгетической и противовоспалительной целью.

Развитие синдрома гиперкоагуляции при травме может быть объяснено со многих позиций: развитие общей стрессовой реакции организма, высвобождение в кровоток тканевого тромбопластина при повреждении мягких тканей и обнажении костного мозга, повреждение анатомически близко расположенных сосудов с нарушением целостности эндотелия, страдание венозной гемодинамики из-за общей и локальной иммобилизации, релаксации мышц и «паралича» мышечно-венозной помпы. Реализация всех компонентов «триады Вирхова» обуславливает столь высокую распространенность флелотромбозов у больных с переломами трубчатых костей.

Сравнительный анализ гемостаза травматологических больных с клинически схожими пациентами без переломов указывает на достоверно более выраженные протромботические нарушения в первой группе. Однако и в отсутствие травм у больных показатели РФМК ( $11,2 \pm 0,62$  мг %), фибриногена ( $4,01 \pm 0,15$  г/л), эуглобулинового ( $249 \pm 7,96$  мин) и хагеман-зависимого лизиса ( $15,8 \pm 1,74$  мин), активность фактора Виллебранда ( $155 \pm 4,22$  %) превышали референтные значения, что, вероятно, обусловлено независимым вкладом сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска в тромбофилический потенциал (табл. 3).

У значительной части пациентов с травмами имелось фоновое отягощение сердечно-сосудистыми заболеваниями и факторами тромботического риска. При сравнении подгруппы больных, страдающих ИБС ( $n = 17$ ), с подгруппой пациентов лишь с наличием сердечно-сосудистых факторов риска ( $n = 41$ ) выявлен ряд достоверных различий в исследуемых показателях гемостаза (табл. 4).

Как видно из табл. 4, у больных ИБС отмечено более высокое содержание фибриногена, РФМК, D-димера, большая активность фактора Виллебранда. Зарегистрирована тенденция к укорочению тромбинового времени в группе кардиологических

Таблица 3

Параметры гемостаза у пациентов с ИБС и сердечно-сосудистыми факторами риска в сопоставлении с группой практически здоровых лиц

| Показатели гемостаза              | Группа сравнения (ИБС + ФР) ( $n = 28$ ) | Контрольная группа (практически здоровые) ( $n = 20$ ) | p        |
|-----------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------------|----------|
| РФМК, мг %                        | $11,2 \pm 0,62$                          | $4,20 \pm 0,32$                                        | $< 0,05$ |
| Фибриноген, г/л                   | $4,01 \pm 0,15$                          | $3,25 \pm 0,13$                                        | $< 0,05$ |
| Тромбиновое время, с              | $14,3 \pm 0,64$                          | $14,5 \pm 0,66$                                        | $> 0,05$ |
| АЧТВ, с                           | $33,4 \pm 1,09$                          | $32,4 \pm 1,20$                                        | $> 0,05$ |
| Антиромбин III, %                 | $112 \pm 2,80$                           | $114 \pm 2,80$                                         | $> 0,05$ |
| Эуглобулиновый лизис, мин         | $249 \pm 7,96$                           | $230 \pm 7,01$                                         | $< 0,05$ |
| ХП-а-зависимый лизис, мин         | $15,8 \pm 1,74$                          | $9,21 \pm 1,44$                                        | $< 0,05$ |
| D-димер, нг/мл                    | $251 \pm 8,11$                           | $189 \pm 6,32$                                         | $< 0,05$ |
| РАI-I, нг/мл                      | $92,4 \pm 3,52$                          | $62,5 \pm 2,67$                                        | $< 0,05$ |
| Активность фактора Виллебранда, % | $155 \pm 4,22$                           | $132 \pm 4,10$                                         | $< 0,05$ |

Таблица 4

Параметры гемостаза у больных с ИБС и наличием скелетной травмы в сопоставлении с травматологическими пациентами лишь с наличием сердечно-сосудистых факторов риска (без ИБС)

| Показатели гемостаза              | Пациенты с травмой и ИБС ( $n = 17$ ) | Пациенты с травмой и ФР ССЗ ( $n = 41$ ) | p        |
|-----------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------|----------|
| РФМК, мг %                        | $23,8 \pm 0,89$                       | $18,1 \pm 0,76$                          | $< 0,05$ |
| Фибриноген, г/л                   | $5,82 \pm 0,16$                       | $4,12 \pm 0,14$                          | $< 0,05$ |
| Тромбиновое время, с              | $13,8 \pm 0,79$                       | $15,2 \pm 0,82$                          | $> 0,05$ |
| АЧТВ, с                           | $32,1 \pm 1,10$                       | $33,4 \pm 1,11$                          | $> 0,05$ |
| Антиромбин III, %                 | $100 \pm 2,61$                        | $108 \pm 2,70$                           | $> 0,05$ |
| Эуглобулиновый лизис, мин         | $274 \pm 9,05$                        | $249 \pm 8,41$                           | $< 0,05$ |
| ХП-а-зависимый лизис, мин         | $32,5 \pm 2,51$                       | $15,8 \pm 1,82$                          | $< 0,05$ |
| D-димер, нг/мл                    | $966 \pm 14,2$                        | $811 \pm 12,9$                           | $< 0,05$ |
| РАI-I, нг/мл                      | $165 \pm 4,12$                        | $104 \pm 3,60$                           | $< 0,05$ |
| Активность фактора Виллебранда, % | $237 \pm 5,95$                        | $196 \pm 5,13$                           | $< 0,05$ |

больных. На фоне увеличения маркеров тромбоцитоза в большей степени угнетена фибринолитическая система. Таким образом, гиперкоагуляционный синдром более выражен у травматологических больных с наличием ИБС.

Значительные протромботические сдвиги в системе гемостаза у больных с переломами обуславливают необходимость целенаправленного поиска клинических признаков флелотромбозов, а при их отсутствии – дополнительного инструментального исследования (ультразвуковая визуализация венозной системы). Так, Р.Э. Асамовым было показано на 137 пострадавших с переломами костей таза и нижних конечностей наличие в острый период травмы признаков венозного тромбоза у 24 (17,5 %) больных, при этом в 100 % случаев отмечено бессимптомное течение заболевания, видимо, по причине пристеночной локализации тромбов [1].

При оценке тромбофилического статуса выявлен ряд достоверных взаимосвязей между параметрами коагулограммы. В группе травматологических больных отмечена положительная корреляция меж-

Положительная корреляция между уровнями РФМК – i-PAI и отрицательная связь антитромбина – i-PAI отражает взаимную заинтересованность всех звеньев гемостаза в развитии приобретенной тромбофилии. При сравнении показателей гемостаза в зависимости от локализации перелома (верхние/нижние конечности) достоверных различий не получено. Возможно, это связано с применением различных форм гепарина при переломах бедра и голени. Показатели тромбоцитарного гемостаза в исследуемых группах не различались, что вероятно обусловлено приемом аспирина большинством больных ИБС.

Параметры системы гемостаза, исследованные в динамике у больных основной группы через 3–6 месяцев после травм, и у пациентов без переломов в ближайшем анамнезе достоверно не различались (табл. 5).

Как видно из табл. 5, все различия в приведенных параметрах гемостаза недостоверны, что говорит о купировании гиперкоагуляционного синдрома на 3–6 месяце амбулаторной реабилитации.

Таблица 5

Показатели гемостаза пациентов через 3–6 месяцев после скелетных травм и больных без травм в ближайшем анамнезе

| Показатели гемостаза              | Пациенты после перелома (n = 20) | Пациенты без переломов (n = 28) | P      |
|-----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|--------|
| РФМК, мг %                        | 10,1 ± 0,59                      | 11,2 ± 0,62                     | > 0,05 |
| Фибриноген, г/л                   | 4,12 ± 0,16                      | 4,01 ± 0,15                     | > 0,05 |
| Тромбиновое время, с              | 13,9 ± 0,62                      | 14,3 ± 0,64                     | > 0,05 |
| АЧТВ, с                           | 31,4 ± 1,01                      | 33,4 ± 1,09                     | > 0,05 |
| Антитромбин III, %                | 110 ± 2,77                       | 112 ± 2,80                      | > 0,05 |
| Эуглобулиновый лизис, мин         | 245 ± 7,81                       | 249 ± 7,96                      | > 0,05 |
| XII-а-зависимый лизис, мин        | 15,0 ± 1,70                      | 15,8 ± 1,74                     | > 0,05 |
| D-димер, нг/мл                    | 240 ± 8,02                       | 251 ± 8,11                      | > 0,05 |
| PAI-I, нг/мл                      | 88,9 ± 3,25                      | 92,4 ± 3,52                     | > 0,05 |
| Активность фактора Виллебранда, % | 152 ± 4,14                       | 155 ± 4,22                      | > 0,05 |

ду уровнями D-димера и фибриногена ( $r = 0,32$ ). Подобная связь обнаружена для РФМК и фибриногена. Известно, что РФМК и D-димер – продукты деградации фибринового тромба, а гиперфибриногенемия увеличивает субстрат для тромболизиса. С ростом массы фибрина закономерно повышается количество продуктов деградации фибрина в условиях отсутствия угнетения фибринолитической системы. В ряде работ показана отрицательная взаимосвязь между удлинением эуглобулинового и хагеманзависимого лизиса и содержанием продуктов деградации фибринового тромба. Как отмечено выше, это патогенетически обосновано, но в нашем исследовании подобной взаимосвязи не обнаружено. Выявлена отрицательная корреляция между АЧТВ и уровнем D-димера. Средний уровень i-PAI – маркера антитромбогенной дисфункции эндотелия – существенно превышал границы нормы (165 нг/мл при норме 7,0–43,0 нг/мл).

В период наблюдения за больными всех групп на госпитальном и амбулаторном этапах клинически не было зарегистрировано ни одного венозного тромбоза. Один пациент скончался от ишемического инсульта через 3 месяца после выписки, двое больных были госпитализированы по поводу нестабильной стенокардии, еще один – пароксизма фибрилляции предсердий.

## Выводы

1. Гемостаз пациентов с переломами трубчатых костей в госпитальный период характеризовался выраженным увеличением маркеров тромбоцитоза.
2. В формировании тромбофилического статуса участвовали все звенья системы гемостаза. Наблюдалась активация гемокоагуляции и агрегации тромбоцитов на фоне подавления фибринолитической системы.
3. Более выраженные протромботические сдвиги характерны для больных с травмами и сопутст-

вующей сердечно-сосудистой патологией. Наличие факторов сердечно-сосудистого риска (в отсутствие ИБС) также обеспечивало вклад в тромбогенный потенциал.

4. Лабораторная тромбофилия протекала без клинически выраженных осложнений. В период стационарного лечения и 3–6-месячной реабилитации не отмечены симптомные тромбозы.

5. В отдаленный период после травмы лабораторные признаки тромбофилии нивелировались.

#### Литература

1. Бессимптомные флеботромбозы и наследственная тромбофилия у больных со скелетной травмой / Р.Э. Асамов, Р.П. Туляков, Ш.М. Муминов и др. // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2008. – № 3. – С. 73–75.

2. Актуальные аспекты флеботромбозов и тромбоэмболии легочной артерии при травме / В.А. Лазаренко, В.Н. Мишустин, Н.Н. Мишустина // *Вестник хирургии*. – 2005. – № 5. – С. 47–50.

3. Российские данные международного регистра ENDORSE по выявлению больных с риском тромбоза глубоких вен, госпитализированных

в стационары, располагающие возможностями оказания экстренной медицинской помощи / В.А. Сулимов, С.М. Беленцов, Н.И. Головина и др. // *Consilium Medicum*. – 2008. – № 8.

4. Баркаган, З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. – 3-е изд. – М.: НЬЮДИАМЕД, 2008. – 292 с.

5. Долгов, В.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В.В. Долгов, П.В. Свиринов. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2005. – 227 с.

6. Копенкин, С.С. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в ортопедической хирургии: новые возможности / С.С. Копенкин // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.И. Пирогова*. – 2010. – № 1. – С. 35–38.

7. Анализ факторов риска венозных тромбоэмболических осложнений у больных с травмой / В.А. Лазаренко, В.Н. Мишустин, Н.Н. Мишустина, С.А. Федосов // *Курский науч.-практ. вестник «Человек и его здоровье»*. – 2007. – № 1. – С. 127.

8. Agnelli, G. Prevention of venous thromboembolism in high risk patients / G. Agnelli, F. Sonaglia // *Haematologica*. – 1997. – Vol. 82. – № 4. – P. 496–502.

Поступила в редакцию 22 ноября 2010 г.