

## Возрастные особенности гемокоагуляционных изменений при эндопротезировании тазобедренного или коленного сустава

И.П. Антропова<sup>1</sup>, Б.Г. Юшков<sup>2</sup>, Е.В. Рейно<sup>1</sup>

### Age-related special features of hemocoagulation changes for the hip or knee arthroplasty

I.P. Antropova, B.G. Yushkov, E.V. Reino

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Уральский НИИ травматологии и ортопедии им. В.Д. Чаклина», г. Екатеринбург (директор – д.м.н. И.Л. Шлыков)

<sup>2</sup> Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург (директор – академик РАН и РАМН В.А. Черешнев)

Целью исследования стало изучение влияния возраста на характер изменений в системе гемостаза у 77 пациентов в динамике после эндопротезирования крупных суставов. Определяли показатели свертывания, фибринолиза, антикоагулянты. В послеоперационном периоде у пожилых пациентов по сравнению с пациентами среднего возраста выявлено более медленное восстановление уровня факторов протромбинового комплекса, менее выраженный реактивный тромбоцитоз, более высокая активность формирования и лизиса фибрина, большая активность ингибитора активатора плазминогена I типа, отражающая эндотелиальную дисфункцию. Выводы. Более интенсивное формирование фибрина и более выраженное повреждение эндотелия у пожилых пациентов по сравнению с пациентами среднего возраста могут усиливать риск развития послеоперационного тромбоза глубоких вен.

**Ключевые слова:** эндопротезирование крупных суставов, гемостаз, пожилой возраст.

The aim of the study was to investigate the influence of age on the character of changes in the hemostasis system dynamically in 77 patients underwent the large joint arthroplasty. The parameters of coagulation, fibrinolysis were analyzed, as well as anticoagulants. Slower recovery of the level of prothrombin complex factors has been revealed, as well as less marked reactive thrombocytosis, higher activity of fibrin formation and lysis, greater activity of PAI-I reflecting endothelial dysfunction in the postoperative period in elderly patients in comparison with middle-age patients. Conclusions. More intensive fibrin formation and more pronounced endothelium damage in elderly patients may increase the risk of postoperative deep-vein thrombosis in comparison with middle-age patients.

**Keywords:** total knee or hip arthroplasty, hemostasis system, advanced age.

У пациентов старших возрастных групп риск тромбоэмболических осложнений после тотального эндопротезирования крупных суставов значительно увеличивается [2], что диктует необходимость дифференцированного подхода к тактике ведения этих пациентов и обуславливает актуальность изучения

реакции системы гемостаза на тяжелое программируемое повреждение, каковым является полная замена тазобедренного или коленного сустава [1].

Цель исследования – изучить влияние возраста на характер изменений в системе гемостаза при реконструктивных операциях на крупных суставах.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 77 пациентов с дистрофическими заболеваниями крупных суставов для первичного тотального эндопротезирования. Больные были разделены на две группы. В первую группу (n=43) были включены пациенты в возрасте 31-55 (47±5) лет. Вторую группу (n=34) составили пациенты в возрасте 56-78 лет (63±5). Антитромботическую медикаментозную профилактику проводили низкомолекулярным гепарином эноксапарином. Полученные значения по-

казателей, характеризующих функционирование системы гемостаза, сравнивали со значениями референсной нормы. Анализ распределения полученных величин проводили с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Достоверность различий определяли с помощью критерия Манна-Уитни. Расчеты производились с использованием программы Statistica version 6,0. Результаты представлены в виде M (25-75 процентиля), где M – медиана.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В дооперационном периоде количество тромбоцитов, уровень факторов внешнего и внутреннего путей свертывания, антитромбина III и протеина С были в пределах нормы и не имели существенных различий.

Активность формирования комплексов антитромбина III с тромбином в 1 группе была выше нормы, однако концентрация Д-димера в нормаль-

ных пределах. Во 2 группе концентрация ТАТ не превышает нормального уровня, но активность образования Д-д выше нормы и существенно выше, чем в группе 1.

Менее эффективное ингибирование тромбина у пожилых пациентов приводит к образованию повышенного количества фибрина, который, тем не менее, интенсивно лизируется с образованием Д-д.

Активное функционирование фибринолитической системы в обеих группах обеспечивается высоким уровнем плазминогена.

Важнейшим ингибитором фибринолиза является ингибитор активатора плазминогена первого типа ПАИ-I, функционирование которого связано с эндотелием (маркер повреждения). В дооперационном периоде у пожилых пациентов его исходная активность двукратно превышала таковую у пациентов среднего возраста. Тотальное эндопротезирование крупного сустава сопровождается массивным повреждением тканей, что приводит к выделению в кровь тромбопластина и активации тромбинообразования. По окончании операции наблюдается резкое увеличение формирования комплексов ТАТ в обеих группах пациентов. К 1 суткам повышенная активность образования тромбина имеет значительные сдвиги к нормальному уровню, после чего до 14 суток происходит дальнейшее постепенное снижение тромбинемии.

Не выявлено существенных различий в концентрации комплексов ТАТ между группами, однако уровень формирования Д-д по окончании операции и в 1 сутки существенно выше у пожилых, что свидетельствует о более интенсивном фибринообразовании при менее эффективном демпфировании коагуляционного процесса антикоагулянтами в данной возрастной группе. К 3 суткам наблюдается понижение активности фибринообразования ( $p < 0,05$ ), что ассоциировано с низким уровнем Пг и максимальным торможением ХПа-зависимого фибринолиза. Повторное существенное ( $p < 0,05$ ) увеличение концентрации Д-д к 7 суткам связано, по-видимому, с восстановлением уровня Пг и усилением фибринолитической активности. Через 2 недели после операции концентрация продуктов лизиса фибрина существенно выше у пожилых пациентов, что можно объяснить более высоким уровнем тромбинообразования.

Интраоперационная активация коагуляции приводит к усилению потребления факторов свертывания внешнего и внутреннего пути, что выражается в удлинении АЧТВ и ПТВ. Восстановление исходного уровня факторов и внешнего, и внутреннего путей свертывания наблюдается на 7 сутки после операции. По уровню факторов внутреннего пути свертывания различий между группами не обнаружено. Восстановление факторов внешнего пути происходит существенно более медленно во 2 группе. Компенсаторные возможности по восстановлению протромбинового потенциала ниже у пожилых пациентов.

Активное потребление субстрата фибринообразования приводит к его снижению по окончании операции. Более высокая исходная концентрация Фг позволяет сохранить уровень субстрата фибринообразования во 2 группе на более высоком уровне, чем в 1 группе, однако скорость образования фибрина существенно выше в 1 группе. В результате объем общей кровопотери, на который оказывает существенное влияние уровень и активность Фг, одинаков в обеих группах: 1370 (1000-1750) мл/сутки у пациентов среднего возраста и 1375 (900-1650) мл/сутки у пожилых пациентов.

С 3 суток наблюдается значительное усиление синтеза и выделения в кровь Фг как одного из

белков острой фазы воспаления. Это увеличивает тромботический риск у всех пациентов вне зависимости от возраста. Через 14 суток уровень Фг возвращается к исходным значениям, но превышает норму.

Интраоперационная активация свертывания, стимулированная массивным выделением тромбопластина, приводит к активному потреблению физиологических антикоагулянтов Ат и ПрС. Их уровень снижается после эндопротезирования и сохраняется пониженным в течение недели после операции.

Усиление фибринолитической активности, наблюдаемое по окончании операции, является компенсаторным по отношению к резкому усилению свертывания и сопровождается активным потреблением плазминогена, что приводит к его существенному снижению на протяжении первых 3 суток, после чего происходит значительное нарастание синтеза данного белка. Превышение исходной активности Пг наблюдается с 7 суток до конца исследования и способствует проведению репаративного фибринолиза. Различий в уровне Пг между группами не выявлено, что говорит о сохранении потенциала продукции данного белка.

Несмотря на усиление активности плазминовой деградации фибрина по окончании эндопротезирования, ХПа-зависимый фибринолиз демонстрирует торможение, которое достигает максимума к 3 суткам и сохраняется до конца исследования. Основную роль ХПа-зависимый фибринолиз играет при умеренной активности коагуляции, очищая сосудистое русло от фибриновых сгустков в процессе постоянного внутрисосудистого свертывания крови [3].

Активность основного ингибитора фибринолиза снижается при активации тромбинообразования, что позволяет усилить работу активатора плазминогена и интенсифицировать плазминовую деградацию массивно формирующегося фибрина. Чем выше исходная активность ПАИ-I, тем большее падение наблюдается по окончании операции: в группе 1 – на 15,8 %, во 2 группе – на 82,9 %. Уже через сутки после операции происходит существенное нарастание активности ПАИ-I ( $p < 0,5$ ) в 1 группе, а к 3 суткам во 2 группе, что связано с эндотелиальными нарушениями и с повышением концентрации важнейшего маркера системного воспалительного ответа [3] С-реактивного белка, под действием которого усиливается продукция ПАИ-I. С 3 суток у пациентов среднего возраста активность ПАИ-I демонстрирует тенденцию к достижению исходного уровня, у пожилых она продолжает нарастать, существенно превышая уровень, наблюдаемый в группе 1, что можно объяснить более выраженным повреждением эндотелия. Более высокий уровень ПАИ-I через неделю после эндопротезирования во 2 группе не приводит к значительным различиям в активности формирования Д-д, что свидетельствует о наличии сложных регуляторных связей, обеспечивающих функционирование фибринолитической системы. Можно предположить, что системный фибринолиз функционирует активно, более высокий уровень ПАИ-I у пациентов старшей возрастной группы отражает большую степень повреждения эндотелия, что увеличивает риск локального фор-

мирования избыточного фибринового сгустка и тромбирования сосуда. Ультразвуковые исследования показали, что течение послеоперационного периода у 2 пациентов 1 группы (4,7 %) осложнилось развитием тромбоза глубоких вен, во 2 группе таких случаев было 4 (11,8 %). Активное потребление тромбоцитов, обеспечивающих как первичный гемостаз, так и формирование надежного фибринового сгустка, приводит к существенному снижению

их количества по окончании оперативного вмешательства. Восстановление уровня кровяных пластинок начинается не ранее 3 послеоперационных суток. К 7 суткам наблюдается реактивное нарастание количества тромбоцитов, которое продолжает существенно увеличиваться в обеих группах до конца срока наблюдения. У пациентов среднего возраста данное нарастание происходит быстрее.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено более медленное восстановление уровня факторов протромбинового комплекса и нарастание реактивного тромбоцитоза у пожилых пациентов, что имеет положительное значение с точки зрения наличия протромботического состояния. У пожилых существенно повышена активность формирования и лизиса фибрина, что свидетельствует о большем напряжении в функционировании коагуляционной и фибринолитической систем в дооперационном и в послеоперационном периодах. Более

высокий уровень ингибитора активатора плазминогена I типа в послеоперационном периоде отражает выраженную эндотелиальную дисфункцию, что связано с большим риском локального нарушения баланса коагуляция-фибринолиз и формирования тромба. Интенсивное формирование фибрина и выраженное повреждение эндотелия у пожилых по сравнению с пациентами среднего возраста могут увеличивать риск развития послеоперационного тромбоза глубоких вен.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition) / W.H. Geerts [et al.] // Chest. 2008. Vol. 133, Suppl. 6. P. 381S-453S.
2. Altered regulation of in-vivo coagulation in orthopedic patients prior to knee or hip replacement surgery / S. Craven [et al.] // Blood Coagul. Fibrinolysis. 2007. Vol.18, No 3. P.219-225.
3. Кузник Б. И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза норме и патологии. Чита : Экспресс-издательство, 2010. 832 с.

Рукопись поступила 26.06.12.

#### Сведения об авторах:

1. Антропова Ирина Петровна – ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. В. Д. Чаклина» Минздравсоцразвития России, клинично-биохимическая лаборатория, старший научный сотрудник к. б. н.
2. Юшков Борис Германович – Учреждение Российской академии наук Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН, заместитель директора по научной работе, д. м. н., профессор.
3. Рейно Елена Викторовна – ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. В. Д. Чаклина» Минздравсоцразвития России, ортопедическое отделение № 1, научный сотрудник.