

Коршунов Г.В., Пучиньян Д.М., Шахмартова С.Г.

**Адаптивный гемостаз при эндопротезировании тазобедренного сустава у больных коксартрозом**

ФГБУ СарНИИТО Минздрава России, г. Саратов

Korshunov G.V., Puchin'yan D.M., Shakhmartova S.G.

**Adaptive hemostasis in hip endoprosthesis in coxarthrosis patients**

Saratov Research Institute of Traumatology and Orthopedics

**Abstract**

Typical features of adaptive processes in hemostasis system of coxarthrosis patients may be associated with the differences in intercellular interactions which dictate functional activity of endothelium.

**Keywords:** coxarthrosis, endoprosthesis, endothelium dysfunction, hemostasis

**Ключевые слова:** адаптивный гемостаз, эндопротезирование, тазобедренный сустав, коксартроз

Знания о состоянии адаптационных механизмов системы гемостаза являются ключом к прогнозированию развития интра- и послеоперационных гемокоагуляционных осложнений. Оценка адаптационно-компенсаторных возможностей системы гемостаза принципиально важна для своевременной коррекции гемостаза у больных с целью профилактики послеоперационных тромботических осложнений и существенного улучшения результатов оперативного лечения.

**Целью** исследования явилось изучение взаимосвязей между гемокоагуляционными параметрами и функциональным состоянием эндотелия у больных коксартрозом при эндопротезировании тазобедренного сустава.

**Материал и методы**

Под нашим наблюдением находились 70 больных с деформирующим коксартрозом II-III степени по Н.С.Косинской в возрасте от 40 до 55 лет. Среди пациентов было 32 женщины и 38 мужчин. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц обоего пола в том же возрасте. Состояние систем свертывания крови и фибринолиза изучали, используя гемокоагулометр «Thrombotimer-4» (Германия); определяли: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ, с); протромбиновое время (ПВ, с); содержание фибриногена (ФГ, г/л); растворимых фибрин-мономерных комплексов в плазме крови (РФМК, г/л $\times 10^{-2}$ ), фибринолитическую активность плазмы крови по активности XIIa-калликреинзависимого фибринолиза (XIIa-ЗФ, мин.), уровень D-димера наборами фирм «Ренам» (Москва) и «РОШ-диагностика». Кроме того, исследовали уровни межклеточных молекул адгезии-1 (sICAM-1), молекул адгезии сосудистого эндотелия I типа (sVCAM-1), молекул клеточной адгезии E-селектина-1 (ELAM-1), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A), неоптерина (Np) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием ридера «Anthos 2020» (Австрия) и наборов фирмы «Bender Med Systems» (Австрия) и «IBL» (Германия).

После проверки вариационных рядов на нормальность распределения проводили статистическую обработку с вычислением средней арифметической (M), средней ошибки средней арифметической ( $\pm m$ ), коэффициента достоверности (t). Полученные данные считали значимыми при показателе вероятности  $p < 0,05$ .

**Результаты**

У больных коксартрозом значения коагулологических тестов находились в пределах контрольных величин. Исключением являлись повышенные по сравнению с контрольными значениями уровни маркеров тромбинемии – РФМК ( $p < 0,001$ ) и D-димера ( $p < 0,001$ ). Содержание в сыворотке крови молекул адгезии sICAM-1, sVCAM, VEGF-A и ELAM-1 в группе больных превышали значения контрольных величин. У больных коксартрозом отмечалось статистически достоверное повышение уровня неоптерина до  $7,8 \pm 0,7$  нмоль/л.

По уровням sICAM-1, sVCAM и Np больные были разделены на две группы: в 1-й группе пациентов содержания молекул адгезии и неоптерина соответствовали значениям в контрольной группе (sICAM-1 –  $254,4 \pm 8,7$  нг/мл, sVCAM –  $913,8 \pm 12,03$  нг/мл, Np –  $6,1 \pm 0,6$  нмоль/л); во 2-й группе превышали контрольный уровень: sICAM-1 –  $374,5 \pm 17,6$  нг/мл ( $p < 0,001$ ), sVCAM –  $1209,8 \pm 62,3$  нг/мл ( $p < 0,001$ ), Np –  $8,5 \pm 0,9$  нмоль/л ( $p < 0,001$ ). Следует отметить, что содержание VEGF-A и ELAM-1 у больных 1-й группы статистически значимо отличалось от данных контрольной группы (соответственно  $p < 0,05$  и  $p < 0,001$ ), но не было отмечено различий с их содержанием у пациентов 2-й группы.

Эндопротезирование тазобедренных суставов по поводу деформирующего коксартроза сопровождалось адекватной реакцией на хирургическую агрессию: в ближайшем послеоперационном периоде отмечали статистически значимое увеличение количества фибриногена ( $p = 0,0001$ ) и уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов ( $p = 0,0001$ ) в плазме крови, а также снижение активности XIIa-зависимого фибринолиза ( $p = 0,0001$ ) у больных обеих групп; при этом отсутствовала разница между ними в показателях гемокоагуляции.

Исследование содержания молекул адгезии у больных коксартрозом после операции показало, что характер изменений уровня молекул адгезии зависит от их начального уровня. Так, у больных 1-й группы с исходными значениями молекул межклеточной адгезии-1 в пределах  $254,4 \pm 8,7$  нг/мл было обнаружено статистически достоверное повышение содержания sICAM-1 на 5-7 сутки после операции до уровня  $293,3 \pm 13,1$  нг/мл ( $p = 0,02$ ). У больных 2-й группы с содержанием sICAM-1 до операции в пределах  $374,5 \pm 17,6$  нг/мл происходило статистически значимое снижение его уровня до  $323,8 \pm 17,8$  нг/мл ( $p = 0,01$ ).

Содержание растворимых молекул сосудисто-клеточной адгезии-1 sVCAM-1 не изменилось в ответ на операционный стресс как у больных коксартрозом 1-й группы, так и 2-й, содержание же ELAM-1 у больных коксартрозом обеих групп существенно снижалось по сравнению с исходным уровнем, в то время как уровень васкулоэндотелиального фактора роста А (VEGF-A) возрастал, причём в 1-й группе статистически значимо ( $p=0,027$ ).

#### Обсуждение

Тщательный отбор больных, исключая наличие сопутствующих заболеваний, ограничил возрастной диапазон обследуемых лиц, что позволило в определённой степени получить сопоставимые результаты по исследованию гемокоагуляционных параметров. От лиц группы контроля пациентов отличало только тромбофилическое состояние, на которое указывали повышенные концентрации РФМК и D-димеров. Учитывая характер заболевания, можно предположить, что выявленные изменения в системе гемостаза связаны с воспалением и болевым синдромом (Коршунов Г.В., Пучиньян Д.М., Шахмартова С.Г., 2012; Коршунов Г.В., Шахмартова С.Г., Пучиньян Д.М., 2013). Ряд авторов отмечает, что у больных с хронической патологией тазобедренного сустава имеется гиперкоагуляционный синдром, нарастающий с возрастом (Пучиньян Д.М., 1995; Бернакевич А.И., Антропова И.П., 2014). Однако, некоторые исследователи отмечают отсутствие изменений показателей коагуляционного гемостаза (ТВ, фибриноген, АТ III, ПТВ, МНО), при повышении уровня РФМК, удлинении времени XIIa-зависимого фибринолиза (Ахтямов И.Ф. и соавт., 2006; Гариффулов Г.Г., 2009). Различия в полученных результатах, вероятно, связаны с возрастным диапазоном пациентов.

Одним из факторов, повышающих тромбогенный потенциал крови, является дисфункция эндотелия (Петрищев Н.Н., 2007). Исследования адгезивных молекул и неоптерина позволили выделить две группы пациентов, страдающих коксартрозом, отличающихся содержанием sICAM, sVCAM и неоптерина. Если в 1-й группе значения этих показателей не отличались от контрольных, то во 2-й группе содержание указанных адгезивных молекул и неоптерина было повышенным. Молекулы межклеточной адгезии-1 (sICAM-1) и сосудисто-клеточной адгезии-1 (sVCAM-1) экспрессируются на эндотелии под влиянием медиаторов воспаления, цитокинов, а также тромбина (Кузник Б.И., 2010). Это позволило предположить, что у больных 2-й группы нарушена функция эндотелия и активирован клеточный иммунитет в результате реакции на основной патологический процесс. Действительно, после эндопротезирования тазобедренного сустава у больных в 1-й группе число пациентов с высоким уровнем D-димеров составило 33% ( $\chi^2=4,6$ ;  $p=0,03$ ), во 2-й группе – 90% ( $\chi^2=8,1$ ;  $p=0,004$ ).

Вместе с тем, следует обратить внимание на различный характер изменений в межклеточных взаимодействиях, связанных с функциональной активностью эндотелия – повышение экспрессии sICAM-1, sVCAM-1 и неоптерина сочетается с отсутствием реакции VEGF-A на патологический процесс у больных 2-й группы. В то же время у пациентов 1-й группы отсутствие сдвигов в уровнях адгезивных молекул и неоптерина наблюдается при повышении концентраций VEGF-A и ELAM-1. Указанные различия в формировании эндотелиальной дисфункции в организме могут быть связаны с типовыми особенностями адаптационных процессов.

#### Литература

1. Антропова И.П. Роль исходного функционального состояния системы гемостаза в реакции на стандартное хирургическое повреждение (эндопротезирование крупных суставов): Автореф. дис. ... докт.биол.наук. Екатеринбург, 2014. 48 с.
2. Ахтямов, И.Ф. Изменение свёртывающей системы крови при эндопротезировании тазобедренных суставов / И.Ф. Ахтямов, Г.Г. Гариффулов, И.В. Миронова и др. // Травматология и ортопедия России. 2006. №4. С.38-42.
3. Бернакевич А.И., Васильев С.А., Еськин Н.А. Состояние системы гемостаза у пациентов разных возрастных групп при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава / А.И. Бернакевич, С.А. Васильев, Н.А. Еськин // Тромбоз, гемостаз и реология. 2007. № 2. С.30-37.
4. Гариффулов Г.Г. Профилактика ранних послеоперационных осложнений при эндопротезировании тазобедренных суставов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Н. Новгород, 2009. 25 с.
5. Коршунов Г.В. Молекулярные маркеры системного воспалительного ответа и гемокоагуляции при эндопротезировании тазобедренного сустава / Г.В. Коршунов, Д.М. Пучиньян, С.Г. Шахмартова // Клиническая лабораторная диагностика. 2012. № 2. С.50-52.
6. Коршунов Г.В. Маркеры системного воспалительного ответа при коксартрозе // Г.В. Коршунов, С.Г. Шахмартова, Д.М.Пучиньян // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 4. С. 679–683.
7. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии / Б.И.Кузник. Чита: Экспресс-издательство, 2010. 832 с.
8. Петрищев Н.Н. Типовые формы дисфункции эндотелия / Н.Н. Петрищев, Л.В. Васина, Т.Д. Власов и др. //Клинико-лабораторный консилиум. 2007. №18. С.31-35.
9. Пучиньян Д.М. Гемокоагуляционный статус организма как прогностический маркер развития послеоперационных геморрагических и тромботических осложнений у больных коксартрозом / Д.М. Пучиньян // Травматология и ортопедия России. 1995. № 3. С.34-38.