

**ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА
НА ЭТАПАХ СТАБИЛЬНОГО ОСТЕОСИНТЕЗА БЕРЦОВЫХ КОСТЕЙ
АППАРАТОМ ИЛИЗАРОВА В УСЛОВИЯХ НИЗКОГОРЬЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

Б.Д. Исаков, С.А. Джумабеков

Стабильный остеосинтез аппаратом Илизарова и открытый перелом берцовых костей вызывает умеренное усиление коагуляционных свойств крови в ранние сроки (3–5 дни), обусловленные степенью и тяжестью травмы, с последующей их нормализацией.

Ключевые слова: остеотомия; гемостаз; фибринолизис; коагуляция; высокогорье; эксперимент.

Среди всех систем организма система гемостаза, обеспечивая, с одной стороны, жидкое состояние циркулирующей крови, а с другой, предупреждая и купируя кровотечения, является одной из наиболее лабильных систем организма. Даже в состоянии относительного физиологического покоя гемостатический потенциал крови постоянно колеблется, не говоря уже о её реакции на травму опорно-двигательного аппарата. Показатели констант гомеостаза организма находятся в постоянной зависимости от стрессорных факторов окружающей среды [1, 2]. Согласно современным представлениям, реакцию системы гемостаза считают одним из важнейших компонентов сложного комплекса адаптивных реакций, участвующих в поддержании гомеостаза, а внутрисосудистое свёртывание крови, возникающее под воздействием экстремальных факторов (травма, оперативное вмешательство, воздействие факторов окружающей среды) - компонентом патогенеза ряда заболеваний. В связи с этим возникающее нарушение динамического равновесия между коагуляционным и фибрино-

литическим компонентами системы гемостаза при травме и оперативном вмешательстве на костно-мышечной системе приводит к возникновению тромбоэмболических осложнений, частота которых возросла за последние десятилетия и что делает изучение данной проблемы весьма актуальной [3].

Материал и методы исследования. Экспериментальные исследования для изучения реакции свёртывающей и фибринолитической активности крови в зависимости от перенесенной травмы, степени тяжести оперативного вмешательства, проводимого нами удлинения голени и сопутствующего ему процессу костеобразования, были проведены на взрослых беспородных собаках обоего пола в возрасте от одного до трёх лет. Состояние системы гемостаза после открытой остеотомии костей голени изучалось в условиях низкогорья (г. Бишкек, 760 м над ур. м.). После премедикации растворами атропина (1%, 1 мл) и димедрола (2% 1 мл) под внутривенным тиопенталовым наркозом (20 мг/кг), накладывали аппарат Илизарова из 3 или 4 колец, фикси-

руя их спицами Киришнера. Затем выполняли открытую поперечную остеотомию средней трети берцовых костей долотом. На рану накладывали глухие швы.

Для определения состояния коагуляционной и фибринолитической активности крови проводили забор крови из подкожной латеральной вены голени животного. Кровь смешивали с 3,8%-м раствором цитрата натрия в соотношении 9:1, центрифугировали в течение 15 мин при 1500 об/м, а для получения бестромбоцитной плазмы – 15 мин при 3000 об/м.

Лабораторные исследования выполняли на третий день (ранний послеоперационный период), пятый день (начало периода distraction), десятый день. В дальнейшем в период фиксации кровь исследовалась каждые десять дней до 50-го дня.

Учитывая сложность механизмов, поддерживающих динамическое равновесие системы гемостаза и наличие большого количества методов для их исследования, мы использовали те из них, которые удовлетворяют запросам клиники по скорости получения информации, возможности использования микроколичеств крови, достоверности получаемых результатов, которые характеризуют фазы свертывания крови и выполнимы в экспедиционных условиях.

Биохимические исследования проводили по методам, описанным в руководствах В.П. Балуда с соавт. [4]. С целью определения функционального состояния системы гемостаза определяли время свертывания крови, время рекальцификации бестромбоцитной плазмы, время рекальцификации гепаринизированной плазмы, тромбиновое время, время потребления протромбина, время свободного гепарина. Также изучали толерантность плазмы к гепарину, количество фибриногена, фибринолитическую активность, фибриназу крови, количество тромбоцитов, ретракцию кровяного сгустка, показатель гематокрита, этаноловую пробу. С помощью первых двух исследований можно определить лишь выраженные сдвиги в системе гемостаза, так как они определяют время, необходимое для образования такого количества тромбина, которое нужно для превращения фибриногена в фибрин. Укорочение этого времени происходит при состояниях, вызывающих повышение свертываемости крови: действие болевого раздражителя, кровопотерю, послеоперационный период. Повышение активности антикоагулянтов вызывает удлинение этого времени. Определение толерантности плазмы к гепарину является наиболее чувствительным

показателем сдвигов в системе гемостаза. Повышение этого показателя служит предпосылкой к возможному тромбообразованию [5, 6].

Результаты исследований и их обсуждение. Наложение аппарата Илизарова на голень с дальнейшей открытой остеотомией средней трети берцовых костей сопровождалось изменением показателей коагуляционной и фибринолитической активности крови. Динамика этих изменений отражена в таблице. Активность этих показателей наиболее выражена в раннем послеоперационном периоде (3–5-е дни эксперимента). Это выражается, в первую очередь, резким повышением уровня фибриногена с $3,4 \pm 0,6$ г/л до $5,9 \pm 0,3$ г/л ($P < 0,01$), укорочением времени свертывания венозной крови с 360 ± 14 с до 321 ± 16 с ($P < 0,05$). При этом фибринстабилизирующая активность крови заметно снижалась, что выражалось уменьшением времени растворения сгустка крови мочевиной с 72 ± 1 с до 31 ± 3 с ($P < 0,001$). Кроме того, увеличивалось количество тромбоцитов, а ретракция кровяного сгустка имела тенденцию к уменьшению с 25% до 31% ($P < 0,1$) на третьи сутки эксперимента. Почти в два раза уменьшалась фибринолитическая активность крови с 34 ± 3 % до $18 \pm 0,9$ % ($P < 0,001$), паракоагуляционный тест был резко положительным. Кроме того, время свободного гепарина и тромбиновое время несколько укорачивались.

На пятые сутки после оперативного вмешательства время рекальцификации бестромбоцитной плазмы оставалось на уровне предыдущего срока исследования. Свертывающая активность крови на этом этапе эксперимента мало отличалась от данных, полученных на третьи сутки опытов. Этаноловая проба оставалась резко положительной. Кроме того, фибринолитическая активность по сравнению с исходными данными теряла свою активность примерно на 55%, в то время как ретракция кровяного сгустка не отличалась от исходной. Толерантность плазмы к гепарину на этом этапе эксперимента остаётся повышенной. Несмотря на то, что отмечается незначительная тенденция к снижению показателей количества фибриногена, его содержание остается на высоком уровне. Наряду с этим, активность фибринстабилизирующего фактора продолжала снижаться. Количество тромбоцитов оставалось высоким по сравнению с исходным.

Начиная с десятого дня после оперативного вмешательства, отмечается тенденция к постепенной нормализации многих показателей коагулограммы. Это выразилось прежде всего тем, что время свертывания крови почти воз-

вратилось к исходному 345 ± 12 с ($P < 0,5$), протромбиновое время составляло 89 % от дооперационного значения, а фибринолитическая активность равна 86% ($P < 0,1$) от исходных данных. Количество фибриногена на этом этапе эксперимента составляло $4,9 \pm 0,3$ г/л ($P < 0,05$), что превышало дооперационный уровень на 45%. Ретракция кровяного сгустка на этом этапе не отличалась от исходной. Растворение процесса растворения кровяного сгустка отмечается именно в этот период. Показатель этаноловой пробы равен 2 и она становится уже слабopоложительной.

На 20-й день эксперимента скорость свёртывания крови равнялась 340 ± 13 с ($P < 0,5$), т. е. оставалась на прежнем уровне. Толерантность плазмы к гепарину резко снижалась и равнялась 355 ± 20 с ($P < 0,05$). Количество фибриногена продолжало снижаться и вернулось к исходному

уровню $3,4 \pm 0,5$ г/л. Концентрация свободного гепарина по сравнению с десятидневными сутками повысилась с $3 \pm 1,1$ с до $5 \pm 0,7$ с ($P < 0,1$). Фибринолитическая активность крови на этом этапе составляла $15 \pm 1\%$ ($P < 0,001$), что говорит о дальнейшем снижении этого показателя.

На 30-й день исследования время свёртывания крови мало чем отличалось от показателей предыдущего срока и равнялось 320 ± 14 с ($P < 0,1$), но было ниже исходного уровня. Такой же вывод можно сделать и о времени рекальцификации плазмы крови, которое составило на этом этапе около $73 \pm 5\%$ ($P < 0,2$) от исходного значения. Концентрация фибриногена не отличалась от дооперационного значения. Фибринолитическая активность крови оставалась сниженной до $21 \pm 4\%$ ($P < 0,05$), что составляло 60% от исходного значения. Ретракция кровяного сгустка осталась на исходном уровне и со-

Изменение гемостаза при стабильном остеосинтезе длинных трубчатых костей аппаратом Илизарова в условиях низкогорья после открытой остеотомии берцовых костей ($M \pm m$).

Показатель	Исходные данные	Сроки экспериментального исследования (дни)						
		3	5	10	20	30	40	50
n	10	5	6	5	6	6	5	6
ВСК	360 ± 14	$321 \pm 16^*$	$324 \pm 13^*$	345 ± 12	340 ± 13	$320 \pm 14^*$	$324 \pm 14^*$	325 ± 19
ВР	87 ± 6	96 ± 8	94 ± 7	76 ± 8	74 ± 7	73 ± 5	74 ± 7	76 ± 8
ТВ	$22 \pm 0,9$	$19 \pm 1,5$	$20 \pm 1,0$	$22 \pm 2,5$	$21 \pm 1,5$	$23 \pm 1,0$	$26 \pm 2,1$	$22 \pm 1,0$
ПВ	25 ± 1	24 ± 2	22 ± 3	22 ± 1	$32 \pm 0,4$	33 ± 4	27 ± 2	26 ± 3
СГ	$7 \pm 0,6$	$5 \pm 0,5^*$	$2 \pm 0,9^*$	$3 \pm 1,1^*$	$5 \pm 0,7^*$	$7 \pm 0,8$	$7 \pm 0,5$	$7 \pm 0,6$
ТПГ	280 ± 21	262 ± 18	234 ± 18	227 ± 11	$355 \pm 20^*$	$369 \pm 22^*$	310 ± 20	305 ± 29
Ф	$3,4 \pm 0,6$	$5,9 \pm 0,3^*$	$5,5 \pm 0,4^*$	$4,9 \pm 0,3^*$	$3,4 \pm 0,5$	$3,3 \pm 0,1$	$3,1 \pm 0,1$	$3,3 \pm 0,5$
Ф XIII	72 ± 1	$31 \pm 3^*$	$25 \pm 3^*$	63 ± 9	61 ± 9	73 ± 9	$41 \pm 8^*$	$37 \pm 7^*$
ФА	34 ± 3	$18 \pm 0,9^*$	$15 \pm 3,0^*$	25 ± 3	$15 \pm 1^*$	$21 \pm 4^*$	$22 \pm 1^*$	$24 \pm 2^*$
Т	320 ± 20	$453 \pm 43^*$	$420 \pm 36^*$	$415 \pm 19^*$	$398 \pm 15^*$	$410 \pm 29^*$	330 ± 15	340 ± 10
Г	50 ± 2	$55 \pm 1^*$	$46 \pm 0,5$	$44 \pm 0,8^*$	47 ± 1	$46 \pm 0,2$	45 ± 1	47 ± 1
РКС	25 ± 3	$31 \pm 0,2^*$	$25 \pm 1,9$	22 ± 2	$22 \pm 1^*$	$23 \pm 0,9$	22 ± 1	21 ± 2

Примечание: ВСК – время свертывания крови (с). ВР – время рекальцификации плазмы (с). ПВ – время потребления протромбина (с). ТВ – тромбиновое время (с). СГ – время свободного гепарина (с). ТПГ – толерантность плазмы к гепарину (с). Ф – количество фибриногена (г/л). Ф XIII – фибриназа (с). ФА – фибринолитическая активность (%). Т – количество тромбоцитов (10×9 г/л). Г – гематокрит (%). РКС – Ретракция кровяного сгустка (%). n – число исследований.

*Изменения достоверны изменения по сравнению с исходными значениями ($P < 0,05$).

ставила $23 \pm 0,9\%$ ($P < 0,5$). Фибриназная активность крови не отличалась от дооперационного значения (73 ± 9 с). Кроме того, отмечалась нормализация показателей тромбинового времени (23 ± 1 с, $P < 0,5$) и времени свободного гепарина ($7 \pm 0,8$ с). Таким образом, многие показатели системы гемостаза на этом этапе мало отличались от показателей предыдущего этапа, и имелась тенденция к возвращению к дооперационным значениям.

На 40-й день исследования большинство показателей свёртывающей системы крови нормализовалось. Это касается, прежде всего, времени рекальцификации бестромбоцитной и гепаринизированной плазмы, протромбинового времени 27 ± 2 с ($P < 0,5$), содержания фибриногена ($3,1 \pm 0,1$ г/л), количества тромбоцитов. Нормализовался также показатель времени свободного гепарина. Этаноловая проба оставалась слабopоложительной, активность фибринстабилизирующего фактора была низкой, была снижена фибринолитическая активность.

На 50-й день исследования (конец опыта) происходило восстановление свёртывающей активности крови, за исключением активности фибринстабилизирующего фактора и фибринолитической активности, другие показатели коагулограммы нормализовались и существенно не отличались от дооперационных.

На основании полученных данных в условиях низкогорья мы можем утверждать, что наложение аппарата Илизарова вызывает изменение активности свёртывающей системы крови. Этому способствует также проведённая нами открытая остеотомия берцовых костей, которая стимулирует процессы свёртывания крови, повышая её тромбопластическую активность. Эти изменения наиболее выражены в раннем послеоперационном периоде (3–5-е дни эксперимента), зависят от степени ретракции, выраженность которой отмечалась в нашем эксперименте в первые дни и достигала $31 \pm 0,2\%$ ($P < 0,005$), что превышало исходный уровень. Вместе с тем, значительно изменяется в первые дни и показатель фибринолитической активности крови, который также влияет на скорость лизиса кровяного сгустка. Показатель фибринолитической активности в первые дни после операции заметно снизился.

В чём причина изменений показателей системы гемостаза, каков механизм этих изменений и к каким осложнениям всё это может привести? Известно, что большинство тканей человека и животных содержат тканевой тром-

бопластин, а также все необходимые факторы для его активации и запуска. Одним из активирующих факторов тканевого тромбопластина является воздействие на организм травмирующего агента (перелом, оперативное вмешательство). Так, тканевая протромбиназа активизируется за 5–10 с и в отличие от кровяной протромбиназы продолжает поступать в кровяное русло из операционной раны даже после окончания оперативного вмешательства. Именно этим и объясняется повышение коагуляционного потенциала крови, т.е. это одна из главных причин гиперкоагуляции в послеоперационном периоде.

По-видимому, микротромбы и тромбозы в первую очередь образуются в очаге повреждения и в зоне оперативного вмешательства. Кроме того, при тяжёлых сочетанных травмах и объёмных оперативных вмешательствах длительное и значительное повышение в крови тромбина может привести к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови. Этому также способствует поступление тканевых факторов из очага повреждения, нарушение целостности сосудистой стенки, уменьшение скорости кровотока в сосудах микроциркуляторного русла. Вышеперечисленные факторы имеют важное значение в патогенезе отёка мягких тканей оперированной конечности. Отёк мягких тканей, наблюдающийся даже при наиболее благоприятном течении заживления послеоперационной раны, в свою очередь, оказывает давление на магистральные сосуды. При этом создаётся так называемый порочный круг, также вызывающий определённую реакцию показателей системы гемостаза.

Таким образом, в условиях низкогорья при изучении показателей системы гемостаза после наложения аппарата Илизарова и моделирования открытого перелома берцовых костей нами были выявлены кратковременные и умеренные изменения функционального состояния системы гемостаза. Эти изменения коагуляционной и фибринолитической активности крови являлись обратимыми и были обусловлены, прежде всего, степенью перенесённой травмы конечности и тяжестью оперативного вмешательства.

Литература

1. *Захаров Г.А.* Генез экспериментального инфаркта миокарда в условиях среднегорья. Бишкек: Изд-во КPCY, 2005. 216 с.

Медицина

2. *Исабаева В.А.* Система свертывания крови и адаптация к природной гипоксии. Л. : Наука, 1983. 152 с.
3. *Баркаган З.С.* Критические факторы тромбогенности и их значение для прогнозирования, диагностики и патогенетически обоснованной терапии тромбоэмболий / З.С. Баркаган, Г.Ф. Ерёмин, Н.И. Тарасов // Диагностика и лечение тромбоэмболий лёгочной артерии. М., 1980. С. 17–20.
4. *Балуда В.П.* Лабораторные методы исследования свёртывающей системы крови / В.П. Балуда, В.Н. Маляровский И.А. Ойвин. М., 1982. 188 с.
5. *Балуда В.П.* К вопросу о механизме изменений свёртываемости крови под влиянием болевого раздражения // Тез. докл. 12-й конф. Физ. юга РСФСР Всесоюзн. общ. физиол. биохим. и фармакол. Воронеж, 1988. С. 15–17.
6. *Захаров Г.А., Горохова Г.А., Убашева Ч.А.* Генез катехоламинового кардионекроза в условиях среднегорья и высокогорья. Бишкек: Изд-во КРСУ, 2010. 246 с.