

АНТРОПОВА ИРИНА ПЕТРОВНА

**РОЛЬ ИСХОДНОГО ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ
ГЕМОСТАЗА В РЕАКЦИИ НА СТАНДАРТНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ
(ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ КРУПНЫХ СУСТАВОВ)**

03.03.01 – физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора биологических наук

Екатеринбург – 2014

Работа выполнена в клинико-биохимической лаборатории Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени В.Д. Чаклина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора по науке ФГБУН Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, зав. кафедрой физиологии человека и животных ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н.Ельцина»

Юшков
Борис Германович

Официальные оппоненты:

академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой нормальной физиологии ФГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Захаров
Юрий Михайлович

доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры теоретических основ физической культуры ФГБОУ ВПО «Челябинский государственный педагогический университет»

Павлова
Вера Ивановна

доктор биологических наук, доцент кафедры аналитической и органической химии фармацевтического факультета ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава России

Шаповалова
Елена Михайловна

Ведущая организация: ФГБУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени Е.Д. Гольдберга Сибирского отделения РАМН.

Защита состоится «27» ноября 2014 года в 10-00 часов на заседании Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 004.027.01 при ИИФ УрО РАН (620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106).

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в Центральной научной библиотеке УрО РАН и на сайте ИИФ УрО РАН – <http://iip.uran.ru>, с авторефератом – на сайте ВАК РФ <http://vak2.ed.gov.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2014 года

Ученый секретарь Совета Д 004.027.01 при ИИФ УрО РАН,
доктор медицинских наук, профессор

И.А. Тузанкина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Роль исходного состояния физиологической системы в формировании ее ответной реакции на воздействия и повреждения различного рода является одной из ключевых проблем физиологии.

Система гемостаза играет важную роль в адаптивных реакциях организма (М.С. Мачабели, 1986; А.П. Бышевский, В.Н. Кожевников, 1986; С.В. Багракова, 2003; С.П. Гольшенков и соавт., 2004, В.В. Иванов, К.В. Пучков, 2007; С.В. Тихомирова, 2007; И.И. Шахматов, 2011; D.S. Hittel, 2003; L.S. Coleman, 2010), что определяется ее участием в большом числе физиологических процессов (Л.П. Папаян, 2003; С.М. Струкова, 2004; А.С. Шитикова, 2008; Б.И. Кузник, 2010). Особое значение приобретает функциональное состояние системы гемостаза при обширном хирургическом повреждении, которое по интенсивности воздействия относят к экстремальным (И.И. Дементьева и соавт., 1994; И.П. Назаров и соавт., 2000; С.В. Багракова, 2003).

Эффективность функционирования системы гемостаза обеспечивается сбалансированностью процессов коагуляции, антикоагуляции, фибринолиза, в которых принимают участие все ее звенья: плазменное, эндотелиальное, тромбоцитарное (M. Hoffman, D.M. Monroe, 2001; D.M. Monroe, M. Hoffman, 2006; З.С. Баркаган, А.П. Момот, 2001; Б.И. Кузник, 2010). Это дает основание предположить, что способ достижения баланса в системе гемостаза в дооперационном периоде будет оказывать влияние на характер ее реакции и при хирургическом повреждении.

Определение компонентов системы гемостаза перед операцией по эндопротезированию крупных суставов проводилось рядом исследователей (Д.М. Пучиньян, 1995; А.И. Бернакевич, 2007; А.Г. Юшков, 2008; С.Г. Шахматова и соавт., 2011; Г.В. Коршунов и соавт., 2011; M. Kristiansson, et al., 1998; H.C. Pape et al., 2000; P. Aglietti et al., 2000; B. Sokolowska et al., 2002; S. Brueckner et al., 2003; D. Fries et al., 2004; T. Misaki et al., 2008; A. Sudo et al., 2009; Y. Yukizawa et al., 2012). Вместе с тем вариабельность исходной активности эндотелиального, тромбоцитарного, плазменного звеньев, а также механизмы формирования общего коагуляционного потенциала системы гемостаза перед хирургическим воздействием остаются недостаточно изученными.

В литературе представлены данные о влиянии возраста на гемокоагуляционные свойства крови (О.К. Гаврилов, 1997; З.С. Баркаган, 2007; А.И. Бернакевич и соавт., 2007; Н.О. Захарова, А.И. Лысенко, 2011; K. Yamamoto et al., 2004; C. Schmidt-Lucke et al., 2005; D. Mari et al., 2008; P. Bucciarelli, P.M. Mannucci, 2009; E. Pretorius et al., 2010; M.J. Engberset et al., 2010; B. Hemmerysckhet et al., 2011; D.L. Culmer et al., 2012; S. Dayal et al., 2013). Однако не получено однозначного ответа на вопрос об особенностях достижения баланса в системе

гемостаза в пожилом возрасте. Литературные данные, касающиеся особенностей функциональной активности гемостаза у мужчин и женщин в разных возрастных группах, также недостаточны и имеют противоречия (S. Scarpelini et al., 2009, A.R. Hobson et al., 2009, V. Tagalakis et al., 2012, U. Rauch et al., 2012).

Хирургическое повреждение индуцирует комплекс изменений в системе гемостаза. Экспозиция тканевого фактора приводит к активации коагуляционного каскада и массивной продукции тромбина, повышению активности тромбоцитов, лейкоцитов и эндотелиоцитов, реактивному усилению фибринолиза (В.М. Городецкий и соавт., 2002; М.А. Чарная, 2007; А.И. Бернакевич и соавт., 2009; Г.В. Коршунов и соавт., 2012; P. Aglietti et al., 2000; B. Sokolowska et al., 2002; S. Brueckner et al., 2003; A. Sudo et al., 2009; Y. Yukizawa et al., 2012). Изучению влияния исходного состояния системы гемостаза на характер гемокоагуляционных изменений в ответ на хирургическое воздействие посвящено значительное число исследований (Д.М. Пучиньян, 1995; Л.О. Хвичия, 2004; М.В. Гиркало, 2007; М.Н. Шписман, 2007; К.С. Егоров, 2010; С.Г. Шахмартова и соавт., 2011; Г.В. Коршунов с соавт., 2012; A.R. Folsom et al., 2003; T. Chotanaphuthi et al., 2009; Y. Yukizawa, 2012). В то же время не раскрыты закономерности такого влияния, что во многом определяется как недостаточным охватом систем и звеньев гемостаза в отдельных работах, так и практической неразработанностью методических подходов к дозированному повреждению тканей. Вместе с тем для этой цели могут быть использованы некоторые «стандартные хирургические операции» (В.К. Гостищев, 2010), в частности, первичное эндопротезирование крупного сустава.

Полученные ранее данные убедительно доказывают влияние типа хирургического воздействия на реакцию системы гемостаза (М.А. Чарная, 2005; A. Bunescu et al., 2002; O. Reikeras, T. Clementsen, 2009; D. Warwick, 2007), что обосновывает постановку вопроса о влиянии характера операционной травмы на течение гемостазиологической реакции у лиц с различной исходной гемокоагуляционной активностью.

Значительные изменения во всех звеньях гемостаза при крупных хирургических воздействиях могут приводить к нарушению баланса между коагуляционной, антикоагулянтной, фибринолитической системами, что сопряжено с повышенным риском развития геморрагических и тромбозных осложнений (Н.В. Загородний, 2002; И.И. Кузьмин и соавт., 2006; W.H. Geerts et al., 2008; G. Lippi, M. Franchini, 2008; R.P. Vaughan et al., 2012; Y. Yukizawa et al., 2012; S. Gudipati et al., 2014). Это делает актуальным поиски еще на дооперационном этапе прогностических критериев таких осложнений и обуславливает практическую значимость изучения влияния, которое оказывает исходное

состояние системы гемостаза на течение гемокоагуляционных процессов при хирургическом повреждении.

Широкое использование в клинической практике корригирующих фармакологических воздействий на коагуляционную, антикоагулянтную, фибринолитическую системы (В.А. Сулимов и соавт., 2008; С.А. Васильев и соавт., 2008; А.П. Момот и соавт., 2011; С.В. Colwell, 2009; J.I. Van Ryn et al., 2010; N.C. Budhiparama et al., 2014) ставит вопрос о том, как исходное гемокоагуляционное состояние может отразиться на результатах таких воздействий.

Раскрытие закономерностей реакции системы гемостаза на экстремальное хирургическое повреждение при различной исходной активности ее звеньев дает возможность теоретически обосновать индивидуализацию методов профилактики геморрагических и тромбозных осложнений. Установленные в системе гемостаза связи между ее исходным состоянием и реакциями на хирургическое повреждение могут быть распространены и на другие физиологические системы организма. Широта диапазона показателей гемостаза у здоровых лиц ставит вопрос о значении вариабельности физиологических констант организма и взаимоотношении между отдельными механизмами, обеспечивающими гомеостаз. Все вышеизложенное определило цель исследования.

Цель работы – установить закономерности влияния исходного состояния эндотелиального, тромбоцитарного, плазменного звеньев на реакцию системы гемостаза, а также на уровень потери крови при стандартном хирургическом повреждении (эндопротезирование крупных суставов).

Задачи исследования

1. Дать характеристику исходного состояния эндотелиального, тромбоцитарного, плазменного звеньев системы гемостаза и определить пути достижения ее баланса перед хирургическим повреждением.

2. Изучить влияние на исходный уровень активности эндотелиального, тромбоцитарного, плазменного звеньев гемостаза возраста и пола.

3. Определить характер связи между исходным уровнем активности плазменного, эндотелиального, тромбоцитарного звеньев и реакцией системы гемостаза на хирургическую травму.

4. Определить роль исходной гемокоагуляционной активности в реакции гемостаза при различных типах хирургического повреждения (эндопротезирование тазобедренного и коленного сустава).

5. Изучить влияние блокирования тромбина на реакцию системы гемостаза у лиц с разным исходным уровнем активности гемокоагуляции.

6. На примере блокирования плазминогена определить значение исходного состояния системы гемостаза при хирургическом повреждении в условиях фармакологического ингибирования фибринолиза.

7. Оценить влияние исходного состояния системы гемостаза на уровень кровопотери при эндопротезировании крупных суставов.

Научная новизна исследования. Впервые прослежена связь между исходным состоянием эндотелиального, тромбоцитарного, плазменного звеньев и реакцией системы гемостаза на стандартное хирургическое повреждение (эндопротезирование крупного сустава). Показано, что исходный уровень функциональной активности во всех звеньях гемостаза определяет выраженность гемокоагуляционных изменений в ответ на хирургическое повреждение.

Доказано, что физиологический уровень общего гемостазиологического потенциала крови обеспечивается различными сочетаниями коагуляционной, антикоагулянтной, фибринолитической активности. Динамическое равновесие достигается на фоне широкого диапазона колебаний функциональной активности отдельных звеньев системы гемостаза.

Установлено, что в пожилом возрасте происходят разнонаправленные изменения в функционировании коагуляционной, антикоагулянтной, фибринолитической систем. Показано, что в старших возрастных группах у мужчин по сравнению с женщинами более высок коагуляционный и более низок антикоагулянтный и фибринолитический потенциал системы гемостаза.

Доказано влияние исходной гемокоагуляционной активности на реакцию системы гемостаза при различных типах хирургического повреждения.

Впервые показано, что зависимость ответной реакции системы гемостаза от исходного состояния сохраняется при различных видах стандартного периоперационного фармакологического воздействия на ее активность.

Теоретическая значимость работы заключается в обосновании роли исходного функционального состояния всех звеньев и систем гемостаза в адаптационных реакциях на экстремальное воздействие с использованием в качестве повреждающего воздействия стандартные операции по эндопротезированию крупных суставов.

На основании проведенных исследований доказано наличие зависимой от возраста и пола широкой вариабельности функциональной активности эндотелиального, тромбоцитарного, плазменного звеньев гемостаза при сохранении общего гемостазиологического потенциала крови в пределах физиологической нормы перед хирургическим воздействием.

Доказано, что исходная функциональная активность плазменного, тромбоцитарного, эндотелиального звеньев определяет выраженность реакции системы гемостаза на экстремальное повреждение вне зависимости от вида хирургического вмешательства и типа терапевтического воздействия на гемокоагуляционные процессы.

Практическая значимость. Проведенная работа дает теоретическую основу для более эффективного профилактирования геморрагических и тромботических осложнений при крупных и травматичных хирургических операциях.

Обоснована необходимость учета соотношения исходной коагуляционной и фибринолитической активности, а также функционального состояния эндотелия для прогнозирования риска геморрагических осложнений при эндопротезировании крупных суставов.

Обоснована целесообразность применения различных схем профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного и коленного сустава, исходя из различий в динамике послеоперационных гемокоагуляционных процессов.

Показана значимость предоперационного контроля системы фибринолиза перед хирургической операцией с применением ингибитора плазминогена.

Обоснована необходимость периоперационного мониторинга системы гемостаза у лиц старше 70 лет.

Практически–ориентированным результатом исследования является разработка оригинального метода определения длительности антитромботической профилактики после хирургических операций (патент РФ на изобретение № 2423697 «Способ выявления тромбинемии при эндопротезировании крупных суставов»).

Положения, выносимые на защиту

1. Относительная стабильность гемостазиологического потенциала крови формируется на фоне значительной вариабельности функционального состояния отдельных звеньев и систем гемостаза, разнонаправленные изменения в которых усиливаются с возрастом. Баланс достигается различными сочетаниями коагуляционной, антикоагулянтной и фибринолитической активности.

2. Выраженность гемокоагуляционных изменений при стандартном хирургическом повреждении определяется исходной функциональной активностью всех звеньев гемостаза; длительность влияния в плазменном звене ограничивается ранним послеоперационным периодом, в тромбоцитарном и эндотелиальном звеньях сохраняется не менее двух недель после операции.

3. Зависимость реакции системы гемостаза от исходного состояния проявляется при различных типах стандартного хирургического повреждения и периоперационного фармакологического воздействия на коагуляционную и фибринолитическую системы.

4. Исходный баланс коагуляционной и фибринолитической активности, а также функциональное состояние эндотелия оказывает существенное влияние на уровень кровопотери при крупных хирургических операциях.

Апробация работы, внедрение. Материалы диссертации апробированы на конференции «Высокие технологии в травматологии и ортопедии: организация, диагностика, лечение, реабилитация, образование» (Екатеринбург, 2005), Российской научной конференции с международным участием «Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии» (Курск, 2006); 8-ом съезде травматологов-ортопедов России «Травматология и ортопедия XXI века» (Самара, 2006); 3-м Международном Конгрессе «Современные технологии в травматологии и ортопедии» (Москва, 2006); Третьей Всероссийской научной конференции (с международным участием) «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» (Москва, 2007); Третьей научно-образовательной конференции травматологов и ортопедов Федерального медико-биологического агентства «Современные проблемы травматологии и ортопедии» (Москва, 2007); Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы травматологии и ортопедии на современном этапе» (Алматы, 2007); Международной Пироговской научно-практической конференции «Остеосинтез и эндопротезирование» (Москва, 2008); II съезде травматологов-ортопедов Уральского федерального округа (Курган, 2008); Четвертой Всероссийской конференции (с международным участием) «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» (Москва, 2009); IV съезде физиологов Урала (с межд. участием) (Екатеринбург, 2009); Научно-практической конференции «Хирургия повреждений и их последствий» (Екатеринбург, 2009); Российском конгрессе ASAMI (Курган, 2009); Юбилейной научной конференции «Современные технологии в травматологии и ортопедии» (Санкт-Петербург, 2010); Всероссийской научно-практической конференции «Илизаровские чтения» (Курган, 2010); IX Съезде травматологов-ортопедов (Саратов, 2010); XV Российском национальном конгрессе «Человек и его здоровье (Санкт-Петербург, 2010); Пятой Всероссийской конференции (с международным участием) «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» (Москва, 2011); Научно-практической конференции с международным участием «Илизаровские чтения» (Курган, 2011); Научно-практической конференции с международным участием «Чаклинские чтения» (Екатеринбург, 2011); Шестой Всероссийской конференции (с международным участием) «Клиническая

гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» (Москва, 2013); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Чаклинские чтения» (Екатеринбург, 2013); International Conference on Hematology & Blood Disorders (Raleigh, USA, 2013); 1-ом Национальном Конгрессе по регенеративной медицине (Москва, 2013).

Результаты диссертационной работы используются в научно-исследовательской и практической работе ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. В.Д. Чаклина»; в научно-исследовательской деятельности лаборатории иммунофизиологии и иммунофармакологии ФГБУН Институт иммунологии и физиологии УрО РАН; в учебном процессе на кафедре физиологии человека и животных ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н.Ельцина».

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 63 работы, из них 15 – в ведущих рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки России для публикации основных результатов исследования, 3 зарубежные публикации. Получен 1 патент РФ на изобретение.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 306 страницах, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, библиографического списка. Диссертация иллюстрирована 171 таблицей и 45 рисунками. Библиографический список всего включает 390 источников, из них 136 отечественных и 254 зарубежных.

Личный вклад автора. Научные положения и выводы диссертации полностью базируются на результатах собственных исследований автора.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объект и методы исследований. В исследование включены 227 пациентов (89 мужчин и 138 женщин) в возрасте от 27 до 78 лет, поступивших в ортопедическое отделение Уральского института травматологии и ортопедии им. В.Д. Чаклина в период с 2007 по 2012 годы. Критерий включения: показания к проведению им первичного эндопротезирования тазобедренного (137 пациентов) или коленного (90 пациентов) сустава. Критерии исключения: патология системы гемостаза; почечная, печеночная недостаточность; онкологические заболевания, сахарный диабет, ревматоидный артрит, геморрагический инсульт в анамнезе, гиперчувствительность к гепарину, противопоказания к антикоагулянтной терапии. Не включались также лица, получавшие любой вид антикоагулянтной или антиагрегантной терапии в течение недели, предшествующей операции. Анестезиологическое обеспечение стандартное: 89 пациентам проводилась общая анестезия, 158 пациентам – комбинированная спинально–эпидуральная анестезия.

Вследствие невозможности по этическим соображениям исключить проведение фармакологической антитромботической профилактики, система гемостаза изучалась на фоне стандартного применения антикоагулянтных препаратов: низкомолекулярного гепарина (НМГ) эноксапарина (197 пациентов), либо прямого ингибитора тромбина дабигатрана (30 пациентов). НМГ вводился подкожно в дозе 40 мг за 12 часов до операции, через 6–8 часов после ее окончания, затем однократно в течение 14 дней. Прием дабигатрана начинался через 4–5 часов после операции, далее – по 220 мг однократно в сутки в течение 14 дней. С целью ограничения потери крови вследствие хирургической травмы 108 пациентам вводился ингибитор фибринолиза транексамовая кислота (ТЕК) по методике, предложенной Т.А. Жировой и соавт. (2011).

Отбор образцов крови для исследования проводился исходно (до операции), по окончании операции, на 1, 3, 7, 14 сутки после хирургического воздействия. Образцы крови отбирались из вены в утренние часы в специализированную пробирку (Sarstedt AG & Co, Germany) с 0,129 М раствором цитрата натрия в стандартном соотношении 1:9 по отношению к забираемой крови. Для оценки активности ингибитора активатора плазминогена 1 типа (ПАИ-1) образцы венозной крови отбирали в СТАД пробирки (Greiner Bio-One, USA), содержащие цитрат натрия, теофиллин, аденозин, дипиридамола для ингибирования тромбоцитарной активности с целью предотвращения выделения ПАИ-1 из тромбоцитов. Для определения количества тромбоцитов забор крови производили в пробирки с К₂ЭДТА (1,8 мг/мл).

Показатели коагуляционного гемостаза, фибринолиза и активность естественных антикоагулянтов исследовались в бедной тромбоцитами плазме, для получения которой кровь центрифугировали на лабораторной рефрижераторной центрифуге Sorwell со скоростью 3000 оборотов в минуту (1200 g) в течение 15 минут. Для исследования молекулярных маркеров гемостаза, определяемых с использованием иммуноферментного анализа (ИФА), образцы плазмы крови замораживались и хранились при температуре –20° С.

Функциональное состояние эндотелия сосудов оценивали с помощью молекулярных маркеров: адгезивного гликопротеина фактора фон Виллебранда (ФВ) и интегрального мембранного белка тромбомодулина (ТМ). Определение концентраций антигена ФВ и растворимого ТМ в плазме крови осуществлялось методом иммуноферментного анализа (ИФА) наборами «Technozym vWF:Ag ELISA» (Technoclone, Austria) и «Human sCD141 ELISA Kit» (Gen Probe Diaclone) соответственно.

Функциональная активность тромбоцитов определялась по уровню высвобождения из α -гранул специфических тромбоцитарных факторов: антигепаринового 4 тромбоцитарного фактора (4ТФ) и β -тромбоглобулина (β -ТГ). Активность 4ТФ и β -ТГ определялась

количественно методом ИФА наборами соответственно «Imyclone Platelet Factor 4 ELISA» (American Diagnostica Inc) и «Asserachrom β -ТГ» (Diagnostica Stago, France).

Проводилось изучение функциональной активности систем плазменного звена гемостаза. Система свертывания оценивалась с использованием коагуляционных тестов, характеризующих общую активность факторов внутреннего пути (активированное частичное тромбопластиновое время – АЧТВ), внешнего пути (протромбиновое время – ПТВ с расчетом протромбина по Квику и международного нормализованного отношения – МНО), кинетику фибринообразования (тромбиновое время – ТВ). Определение проводилось на автоматическом коагулометре ACL-200 (Instrumentation Laboratory). Концентрация фибриногена (ФГ) определялась хронометрическим методом (по Клауссу) в модификации без разведения образца реактивом Multifibren U (Siemens) на коагулометре СА-50 (Sysmex); уровень формирования промежуточных продуктов трансформации фибриногена в фибрин – комплексов фибрин-мономера и его олигомеров (РФМК) определяли с использованием орто-фенантролинового теста «РФМК-тест» (Технология-Стандарт). В качестве маркеров активности тромбообразования использовались комплексы тромбина с антитромбином III (ТАТ) и фрагменты протромбина (F1+2). Определение проводилось методом ИФА наборами «Enzygnost ТАТ» (Dade Behring) и «Enzygnost F1+2 micro» (Dade Behring) соответственно. Определение фибринопептида А (ФПА), свидетельствующего об активности фибринообразования, проводилось методом ИФА наборами «Imyclone FPA ELISA» (American Diagnostic Inc.).

С целью оценки антикоагулянтной системы проводилось определение концентрации основных естественных антикоагулянтов: антитромбина III (АТIII) и протеина С (ПрС), АТIII исследовался амидолитическим методом наборами «ХромоТех-Антитромбин» (Технология-стандарт), ПрС – методом ИФА наборами «Technozym Protein C ELISA».

Для оценки функциональной активности системы фибринолиза определялась концентрация основного профермента фибринолиза плазминогена амидолитическим методом наборами «ХромоТех-Плазминоген» (Технология-Стандарт). Концентрация антигена и активности ПАИ-1 определялась методом ИФА наборами «Technozym PAI-1 Antigen ELISA» и «Technozym PAI-1 Actibind ELISA» (Technoclone) соответственно. Концентрация комплексов плазмин- α 2-антиплазмин (ПАП), отражающая активность плазминообразования, и концентрация продукта плазминовой деградации нерастворимого фибрина Д-Димера (Д-Д) определялись методом ИФА наборами «Technozym PAP Complex ELISA Kit» (Technoclone) и «Technozym D-dimer ELISA» (Technoclone) соответственно. Определение активности Хагеман-зависимого контактного лизиса (ХЗФ) проводилось

методом ускорения лизиса эуглобулинов наборами «Фибринолиз–тест» фирмы Технология – Стандарт.

Полуавтоматический фотометр с проточной кюветой Stat Fax 3300 использовался при проведении анализов амидолитическими методами (антитромбин III, плазминоген). При проведении иммуноферментного анализа использовались приборы Stat Fax 2200, Stat Fax 2600, Stat Fax 2100.

Исследование формирования и лизиса сгустка крови проводилось методом тромбэластографии на компьютеризированном тромбэластографе TEG 5000 (Haemoscope Corporation). Образцы крови отбирались в пробирки с 3,8% цитратом натрия, анализ начинали через 30–90 минут после взятия образцов. Определяемые показатели: R – реакционное время от начала анализа образца до достижения уровня детекции сгустка, это латентная стадия формирования сгустка от начала исследования до появления первых нитей фибрина и представляет собой характеристику энзиматической части коагуляционного каскада; K – время от начала образования сгустка до достижения фиксированного уровня прочности сгустка, отражает кинетику увеличения прочности сгустка; Angle (Ang) – отражает скорость роста фибриновой сети и её структурообразование; MA – максимальная амплитуда, характеризует максимум прочности (максимальный коэффициент сдвига) сформированного сгустка, отражает динамические свойства соединения фибрина и тромбоцитов посредством GPIIb/IIIa рецепторов; CI – коагуляционный индекс, характеризует коагуляционный потенциал крови пациента в целом, является производным от R, K, MA, и Ang; Ly30 – процент лизиса сгустка в течение 30 минут после достижения им максимальной прочности.

Оценка выраженности воспалительной реакции проводилась по уровню C–реактивного белка (СРБ), количественное определение которого в сыворотке крови осуществлялось наборами «High Sensitivity C–Reactive Protein Enzyme Immunoassay Kit» (Biomerica).

Объем интраоперационной кровопотери оценивался гравиметрическим методом, путем взвешивания салфеток; послеоперационная кровопотеря определялась как потеря крови по дренажам в течение 24 часов.

Статистическая обработка материала проводилась в рамках правил вариационной статистики. Условия нормальности распределения проверялись по критерию Колмогорова–Смирнова, равенство дисперсий по критерию Фишера. При изучении динамики показателей использовался критерий Фридмана (Фридман ANOVA), сравнение послеоперационных показателей с исходными значениями проводилось с использованием критерия Вилкоксона. Сравнение изучаемых показателей в сформированных согласно поставленным задачам

группах проводилось с использованием тестов Краскала–Уоллиса (множественный анализ) и Манна–Уитни (парный анализ). Для оценки связи между показателями использовали методы корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Спирмена. При построении модели множественной регрессии использовали метод линейной дискриминантной функции Фишера. Различия считались существенными при уровне статистической значимости $p < 0,05$. Расчеты производились с использованием программы Statistica version 6,0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика исходного состояния системы гемостаза. На основании исследования эндотелиального, тромбоцитарного, плазменного звеньев гемостаза, а также параметров формирования и лизиса сгустка показано, что на относительно стабильном уровне поддерживается функциональная активность факторов внутреннего и внешнего путей свертывания, концентрация основных естественных антикоагулянтов антитромбина III и протеина С, плазминогена, количество циркулирующих тромбоцитов, а также коагуляционный и литический потенциал крови.

Значительная вариабельность отмечается в активности процессов свертывания, противосвертывания, фибринолиза. В частности, повышенная относительно референсной нормы активность образования тромбина и его ингибирования антитромбином III с формированием комплексов ТАТ обнаружена у 48,3% обследованных лиц, превышение нормальной интенсивности образования и лизиса фибрина с повышением концентрации Д-Димера обнаружено у 35,0% пациентов. Факторами, способствующими стимуляции коагуляционного процесса, являются дисфункция эндотелия с повышением экспрессии ТМ и ФВ у 25,4% и 20,2% обследованных лиц соответственно, а также активация тромбоцитов с высвобождением α -гранул и повышением уровня 4ТФ и β -ТГ, соответственно у 17,3% и 13,3% обследованных пациентов. Латентное воспаление обнаружено у 14,4% пациентов, о чем свидетельствует повышение концентрации СРБ.

С возрастом происходят изменения в функционировании всех звеньев системы гемостаза (таблица 1). Так, после 60 лет коагуляционный потенциал повышается за счет контактного пути свертывания (укорачивается АЧТВ) и снижения активности естественного антикоагулянта АТIII. В то же время уменьшается количество тромбоцитов, обеспечивающих коагуляционную поверхность, и увеличивается экспрессии эндотелием ТМ, повышающего активность антикоагулянтной системы протеина С.

Таблица 1 – Исходные показатели гемостаза у пациентов различных возрастных групп

Показатель	Группа					p
	1 (<40 лет)	2 (41–50 лет)	3 (51–60 лет)	4 (61–70 лет)	5 (>70 лет)	
Фактор ф. Виллебранда (Ед/мл)	1,06(0,77–1,31) ⁵	1,16(0,91–1,33) ⁵	1,14(1,01–1,22) ⁵	1,29 (1,01–1,48)	1,52(1,39–1,54) ^{1, 2,3}	<0,05
Тромбомодулин (нг/мл)	4,5 (4,1–5,6) ⁴	4,7 (4,1–9,2)	6,2 (4,7–7,8)	8,0 (5,0–10,6) ¹	7,1 (5,1–8,8)	<0,05
Тромбоциты (x10 ⁹ /л)	257 (222–338)	286 (240–323) ^{4,5}	252 (222–295)	240 (199–287) ²	213 (181–267) ²	<0,01
Бета-тромбоглобулин (МЕ/мл)	18,6 (17,0–20,1)	31,6 (27,1–38,2)	26,6 (19,8–44,4)	26,3 (21,0–35,0)	23,9 (17,6–29,9)	0,146
АЧТВ (сек)	32,6(29,5–34,8) ⁴	30,3 (28,1–32,3)	30,7 (28,7–33,3)	29,4(27,0–31,5) ¹	29,5 (27,9–31,9)	<0,05
Протромбиновое время	11,8 (11,2–12,5) ⁵	12,1 (11,5–12,8) ⁵	12,4 (11,5–13,2) ⁵	12,5 (11,6–13,5)	13,7(12,3–14,5) ^{1,2,3}	<0,01
Тромбин-антитромбин (мкг/л)	4,5 (2,6–5,6)	4,6 (2,1–5,1)	3,2 (1,6–5,0)	4,2 (1,9–6,1)	5,3 (3,1–6,0)	>0,05
Фибриноген (г/л)	2,9 (2,4–3,7)	2,8 (2,4–3,5)	3,1 (2,6–3,5)	2,9 (2,6–3,4)	2,9 (2,5–3,2)	>0,05
Тромбиновое время (сек)	12,6(12,0–13,1) ⁵	13,1 (12,4–14,0)	13,3 (12,5–14,0)	13,3 (12,4–14,4)	14,0 (13,1–14,6) ¹	<0,05
Антитромбин III (%)	108,1(102,3–115,2) ^{4,5}	100,4 (91,8–113,2)	100,6 (95,1–112,0)	98,7 (94,0–108,8) ¹	95,5 (90,2–102,2) ¹	<0,05
Протеин С (%)	88,0 (81,0–111,1)	96,0 (86,0–107,2)	96,0 (85,9–107,2)	99,2 (88,0–104,8)	94,2 (84,3–108,5)	>0,05
Плазминоген (%)	102,2 (87,4–123,5) ⁵	98,7 (89,8–117,5) ⁵	99,6 (90,4–108,6) ⁵	95,3 (87,0–102,1)	86,5(79,9–94,6) ^{1,2,3}	<0,01
Ингибитор активатора плазминогена I типа (Ед/мл)	3,0 (0,7–9,2)	2,7 (1,4–6,4)	2,4 (1,1–5,6)	3,3 (1,2–6,7)	1,5 (0,6–2,6)	>0,05
Д-Димер (нг/мл)	190 (69–305) ⁵	154 (92–298) ⁵	166 (102–282) ⁵	249 (150–410)	410 (145–569) ^{1,2,3}	<0,05
R (мин)	12,5 (10,8–14,4)	16,7 (13,2–19,0)	15,8 (12,8–18,2)	14,5 (12,6–16,4)	14,2 (9,8–17,2)	>0,05
Ang (град)	35,5 (33,1–40,2)	39,0 (30,7–45,4)	38,3 (31,2–48,8)	37,5 (31,0–48,7)	37,7 (26,9–44,1)	>0,05
МА (мм)	52,9 (48,1–57,5)	56,9 (48,7–59,4)	56,6 (50,5–60,3)	53,7 (50,4–58,9)	53,6 (51,1–55,5)	>0,05
Ly30 (%)	0,3 (0,1–0,4)	0,3 (0,0–1,1)	0,8 (0,1–1,9)	1,3 (0,1–2,0)	0,8 (0,2–1,7)	0,179

Примечание: R, Ang, МА, Ly30 – показатели тромбоэластографии; p — статистическая значимость различий в тесте Краскела–Уоллиса; ^{1,2,3,4,5} – группа, по отношению к которой отличие имеет статистическую значимость; данные представлены как Med(IQR).

После 70 лет прокоагулянтные сдвиги усиливаются за счет дисфункции эндотелия, что выражается в увеличении секреции ФВ, и усилении фибринообразования, о чем свидетельствует увеличение концентрации Д-Д. В то же время снижается активность внешнего пути свертывания и скорости фибринообразования (удлинняется ПТВ и ТВ), падает концентрация ПГ – основного фермента фибринолиза, что снижает потенциал фибринолитической системы.

Значительные разнонаправленные сдвиги в функционировании систем свертывания и противосвертывания, тромбоцитарного и эндотелиального звеньев гемостаза в пожилом возрасте свидетельствуют о снижении устойчивости баланса гемостазиологических процессов, что может повышать риск развития как тромботических, так и геморрагических осложнений у пациентов старших возрастных групп.

При этом в возрасте 51–60 лет уровень факторов внешнего пути свертывания существенно выше у мужчин, чем у женщин: протромбин по Квику равен соответственно 103 (100–109)% и 99 (93–104)% ($p < 0,05$). В то же время фибринолитический потенциал крови у мужчин ниже, чем у женщин: тромбоэластографический показатель $Ly30$ равен соответственно 0,3 (0,0–1,5)% и 1,5 (0,6–2,4)% ($p < 0,05$). В возрасте 61–70 лет у мужчин значительно ниже антикоагулянтный потенциал, чем у женщин: концентрация АТШ равна 90,1 (86,8–95,0)% и 99,3 (97,5–109,6)% ($p < 0,05$); концентрация ПрС – 85,8 (78,5–98,0)% и 101,0 (94,5–111,0)% ($p < 0,05$); активность антигепаринового 4ТФ – 11,0 (10,4–11,6) МЕ/мл и 7,0 (3,1–9,1) МЕ/мл ($p < 0,05$), соответственно. В возрасте старше 70 лет у мужчин существенно ниже, чем у женщин литическая активность крови: тромбоэластографический показатель $Ly30$ равен соответственно 0,7 (0,0–1,0)% и 3,7 (3,0–4,4)% ($< 0,05$). Таким образом, у мужчин старших возрастных групп по сравнению с женщинами соответствующего возраста ниже антикоагулянтный и фибринолитический потенциалы, что может усиливать тромбогенный риск после хирургических операций.

Анализ данных, полученных при изучении исходного состояния системы гемостаза перед хирургическим воздействием, показал, что сбалансированное функционирование достигается в условиях различной активности свертывающей, противосвертывающей, фибринолитической систем, что ставит вопрос о вариабельности их взаимодействия.

Для подтверждения предположения о наличии различных вариантов соотношения исходной функциональной активности коагуляции, антикоагуляции, фибринолиза, проведено обследование 110 пациентов (43 мужчины и 67 женщины, средний возраст 54 ± 5 лет) перед хирургической операцией по эндопротезированию крупного сустава.

Показано, что у 35 пациентов (1 группа) активность коагуляции, антикоагуляции, фибринолиза в норме, о чем свидетельствует уровень образования и ингибирования

тромбина (ТАТ), активность физиологических антикоагулянтов (ПрС и АТШ), интенсивность образования и плазминовой деградации нерастворимого фибрина (Д-Д), уровень компонентов фибринолитической системы (ПГ, ПАИ-1, ХЗФ) (таблица 2). У 12 пациентов (2 группа) повышена активность образования и ингибирования тромбина (ТАТ), при этом процесс коагуляции демпфируется на стадии тромбинообразования, вследствие чего активность фибринообразования и фибринолиза в норме (Д-Д), но усиливается потребление антикоагулянтов и снижается их уровень (ПрС). У 7 пациентов (3 группа) также повышено образование и ингибирование тромбина (ТАТ), уровень Д-Д в норме, но в отличие от 2 группы, повышена активность ПАИ-1, что затормаживает фибринолиз и снижает потребление ПГ. У 56 пациентов (4 группа) усилено образование и ингибирование тромбина (ТАТ), активность фибринообразования и фибринолиза (Д-Д) также повышена (таблица 2).

Таким образом, для систем плазменного гемостаза выделено 4 основных типа функциональной активности: 1) коагуляция, антикоагуляция и фибринолиз в пределах физиологической нормы; 2) коагуляция и антикоагуляция повышены, фибринообразование и фибринолиз в норме; 3) коагуляция и антикоагуляция повышены, фибринолиз снижен; 4) активность коагуляции, антикоагуляции и фибринолиза повышены.

Таблица 2 – Показатели плазменного гемостаза у пациентов с различными типами исходной гемокоагуляционной активности

Показатель	Группа				p
	1	2	3	4	
Тромбин–антитромбин (мкг/л)	2,4 (1,3–3,2) ^{2,3,4}	5,3 (5,0–7,1) ¹	4,6 (4,4–4,8) ¹	5,0 (4,2–6,1) ¹	<0,001
Антитромбин III (%)	105,0 (95,8–114,1)	96,0 (93,2–111,5)	93,0 (88,5–114,4)	104,8 (95,7–118,6)	>0,05
Протеин С (%)	93,8(87,0–97,4) ²	86,0 (72,0–89,0) ¹	89,0 (84,8–91,6)	91,9(80,4–102,0)	<0,05
Фибриноген (г/л)	3,0 (2,3–3,4) ⁴	2,7 (2,4–3,1) ^{3,4}	3,3 (3,1–3,5) ²	3,3 (2,7–3,5) ^{1,2}	<0,01
Д-Димер (нг/мл)	150 (115–200) ²	195 (144–215) ²	178 (82–216) ²	412 (350–611) ^{1,3,4}	<0,001
Плазминоген (%)	108,4 (100,0–116,7) ⁴	93,1 (81,5–111,8) ⁴	115,6 (85,9–132,1) ^{1,2,3}	103,0 (93,3–116,6) ⁴	<0,05
Хагеман-зависимый фибринолиз (сек)	365 (305–395)	360 (325–420)	420 (330–470)	390 (330–470)	>0,05
Ингибитор активатора плазминогена I типа (Ед/мл)	3,1 (0,5–5,5) ⁴	2,6 (2,2–6,0) ⁴	21,0 (11,5–33,0) ^{1,2,3}	3,2 (0,4–19,3) ⁴	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость различий при множественном анализе; ^{1,2,3,4} – группа, по отношению к которой отличие имеет статистическую значимость; данные представлены как Med(IQR).

Влияние исходного состояния системы гемостаза на ее реакцию при стандартном хирургическом повреждении

Влияние исходного состояния систем плазменного гемостаза Течение процессов свертывания, противосвертывания, фибринолиза в послеоперационном периоде изучали в группах пациентов, имеющих различные типы исходной гемокоагуляционной активности (таблица 2). У пациентов с нормальной исходной активностью коагуляции, антикоагуляции, фибринолиза (тип 1) динамика показателей, характеризующих реакцию данных систем, представлена на рисунках 1 и 2.

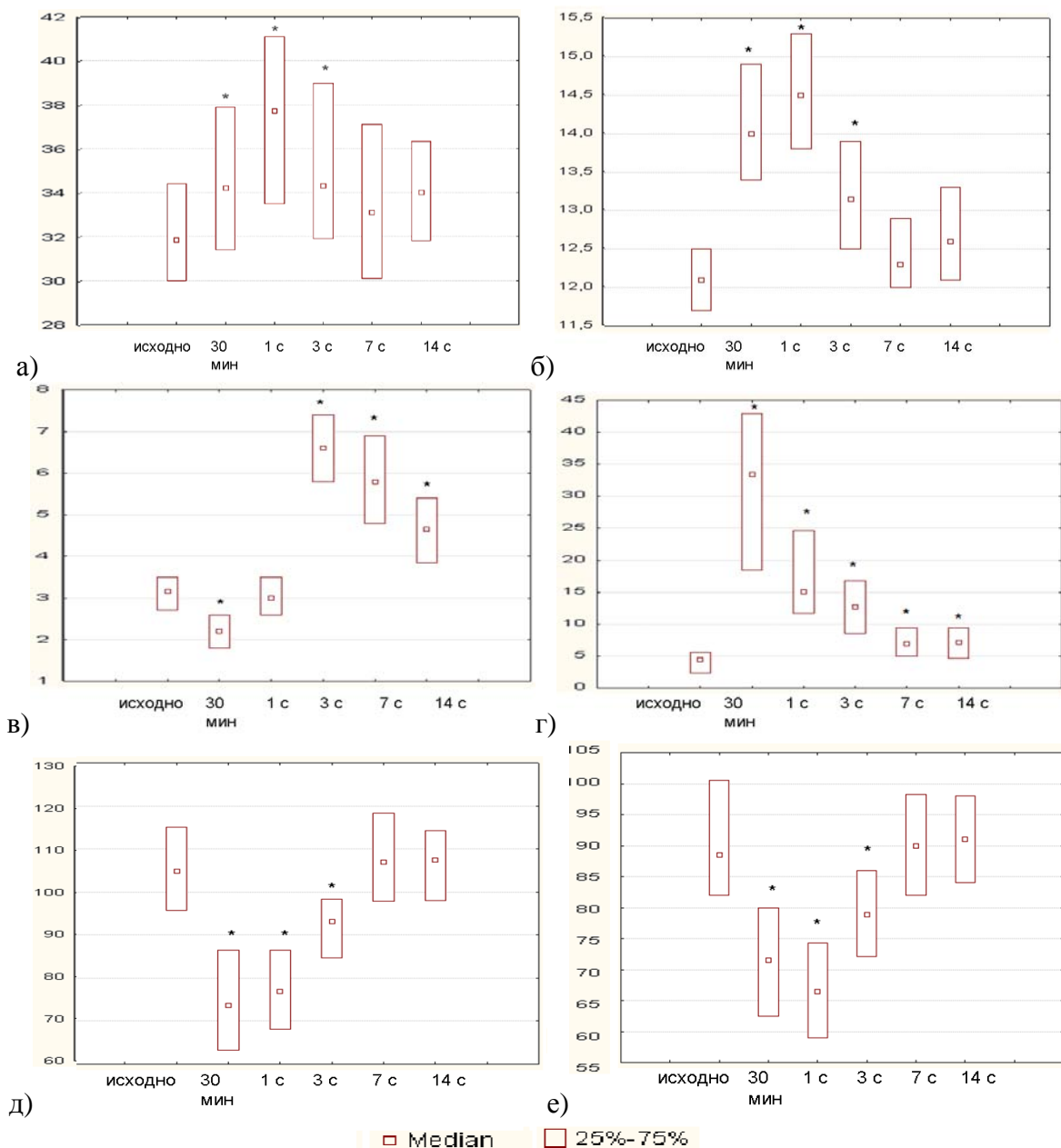


Рисунок 1 – Динамика показателей коагуляции и естественных антикоагулянтов в 1 группе а) АЧТВ (сек), б) протромбиновое время (сек), в) фибриноген (г/л), г) комплексы тромбин–антитромбин (мкг/л), д) антитромбин III (%), е) протеин С (%).

Примечание: по оси абсцисс – срок относительно операции; для всех при множественном анализе – статистическая значимость различий $p < 0,01$; * – по отношению к исходному значению различия значимы ($p < 0,05$).

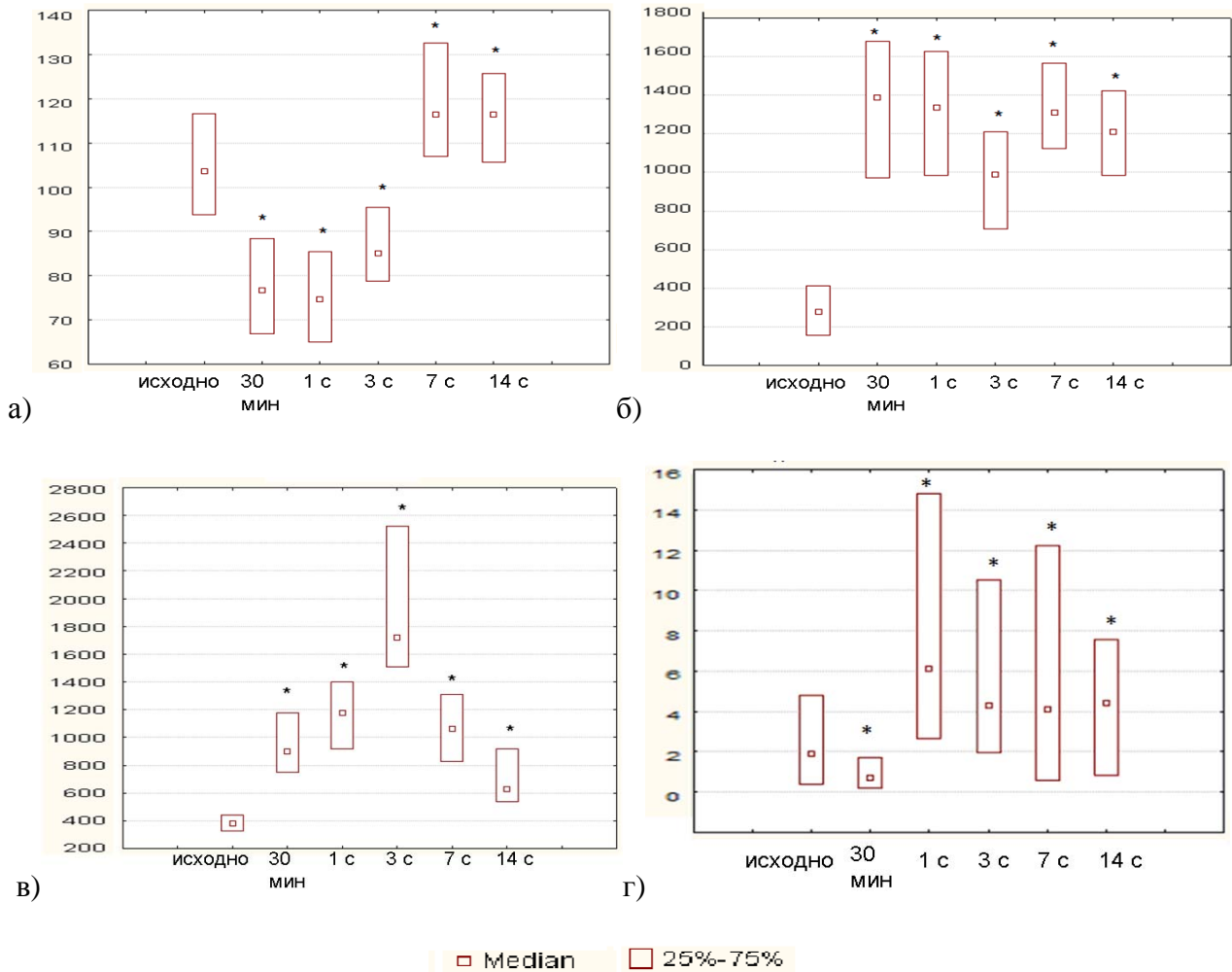


Рисунок 2 – Динамика показателей фибринолиза в 1 группе: а) плазминоген (%), б) Д-Димер (нг/мл), в) Хагеман-зависимый фибринолиз (сек), г) ингибитор активатора плазминогена 1 типа (Ед/мл).

Примечание: по оси абсцисс – срок относительно операции; для всех при множественном анализе – статистическая значимость различий $p < 0,01$; * – по отношению к исходному значению различия значимы ($p < 0,05$).

При 2 типе гемокоагуляции, по сравнению с 1 типом происходит более глубокое падение концентрации АТШ и ПрС в раннем послеоперационном периоде. Через 1 сутки после операции при 1 и 2 типах концентрация АТШ соответственно равна 75,8 (66,8–83,5)% и 62,7 (60,5–66,4)% ($p < 0,05$); концентрация ПрС равна 72,3 (62,0–80,0)% и 64,6 (59,5–76,6)% ($p < 0,05$). Уровень естественных антикоагулянтов нивелируется к 3 суткам за счет более интенсивного их нарастания при 2 типе. Активность образования и ингибирования тромбина, формирование и лизис фибрина, концентрация субстрата фибринообразования не имеют отличий от 1 типа ни по величине, ни по динамике послеоперационных изменений.

У пациентов, имеющих 3 тип гемокоагуляции, по сравнению с 1 типом значительно выше активность ПАИ-1 как до операции (таблица 2), так и в послеоперационном периоде, равна соответственно по окончании операции – 7,4 (2,6–14,4) Ед/мл и 0,8 (0,2–2,1) Ед/мл ($p < 0,05$); в 3 сутки 18,2 (7,4–35,8) Ед/мл и 4,9 (2,0–6,0) Ед/мл ($p < 0,05$); в 7 сутки – 20,0 (8,4–

38,6) Ед/мл и 4,0 (1,5–12,0) Ед/мл ($p < 0,05$); в 14 сутки – 16,0 (9,6–20,0) Ед/мл и 5,4 (1,7–10,5) Ед/мл ($p < 0,05$). В то же время различий по активности плазминовой деградации фибрина (Д-Д) и концентрации ПГ, а также по уровню тромбинемии и концентрации естественных антикоагулянтов по сравнению с 1 типом не обнаружено.

При 3 типе гемокоагуляции по сравнению со 2 типом концентрация АТШ сохраняется на более высоком уровне спустя 1 сутки после операции и равна соответственно 82,9 (74,5–97,8)% и 62,7 (60,5–66,4)% ($p < 0,05$), что может свидетельствовать о менее интенсивном потреблении данного антикоагулянта. Подтверждением этому служит также менее интенсивное формирование комплексов тромбина с антитромбином: спустя 1 сутки концентрация ТАТ при 3 и 2 типах равна соответственно 11,7 (9,4–13,1) Ед/мл и 25,0 (21,5–27,4) Ед/мл ($p < 0,05$). К 3 суткам уровни АТШ, и ТАТ в значительной мере нивелируются за счет менее интенсивного нарастания антикоагулянта и менее выраженного снижения ТАТ при 3 типе.

Концентрация Д-Д при 3 типе гемокоагуляционной активности существенно ниже, чем при 2 типе, соответственно равна в 1 сутки 922 (580–986) нг/мл и 1124 (774–1464) нг/мл ($p < 0,05$); в 3 сутки – 636 (492–732) нг/мл и 1104 (852–1224) нг/мл ($p < 0,05$). Концентрация ПГ при 3 типе по сравнению со 2 типом сохраняется по окончании операции на более высоком уровне: 99,1 (84,4–107,0)% и 61,5 (42,3–68,2)%, соответственно ($p < 0,05$). Учитывая менее интенсивное потребление профермента фибринолиза и образование продуктов деградации фибрина, полученные данные могут свидетельствовать о меньшей активности фибринолиза в раннем послеоперационном периоде при 3 типе гемокоагуляции. Различия нивелируются к 7 суткам за счет более интенсивного нарастания фибринолитической активности при 3 типе.

При 4 типе по сравнению с 1 типом в течение 3 суток после операции выше интенсивность фибринообразования и фибринолиза. Концентрация Д-Д равна соответственно в 1 сутки 1509 (1142–1650) нг/мл и 1020 (718–1297) нг/мл, ($p < 0,05$); в 3 сутки – 1073 (757–1306) нг/мл и 819 (595–1036) нг/мл, ($p < 0,05$). К 7 суткам различия между группами нивелируются за счет менее значительного повышения активности образования и лизиса фибрина у пациентов с 4 типом гемокоагуляционной активности.

Концентрация ФГ, исходно более высокая при 4 типе по сравнению с 1 типом (таблица 2), сохраняется на более высоком уровне в раннем послеоперационном периоде. По окончании операции – 2,4 (2,0–2,8) г/л и 2,0 (1,5–2,4) г/л ($p < 0,05$) и спустя сутки после эндопротезирования – 3,1 (2,7–3,6) г/л и 2,7 (2,4–3,2) г/л, соответственно ($p < 0,05$). К 3 суткам различия нивелируются за счет менее активного нарастания ФГ при 4 типе. Активность тромбинообразования, концентрация АТШ, ПрС, ПГ, ПАИ-1 не отличаются от 1 типа ни по величине, ни по динамике послеоперационных изменений.

При 4 типе по сравнению со 2 типом наблюдается менее глубокое падение АТШ после хирургического воздействия: концентрация АТШ соответственно равна по окончании операции – 75,7 (64,5–87,5) % и 62,8 (55,2–71,5) % ($p < 0,05$); спустя 1 сутки – 79,3 (68,5–87,4) % и 62,7 (60,5–66,4) % ($p < 0,05$). Уровень АТШ нивелируется к 3 суткам за счет более интенсивного его повышения при 2 типе. Более высокая исходная концентрация ФГ при 4 типе по сравнению со 2 типом (таблица 2) обуславливает высокий его уровень в течение суток после операции. По окончании операции – 2,4 (2,0–2,8) г/л и 1,8 (1,3–2,2) г/л ($p < 0,05$); в 1 сутки – 3,1 (2,7–3,6) г/л и 2,5 (2,2–3,0) г/л ($p < 0,05$), соответственно. Выравнивание происходит к 3 суткам за счет более активного нарастания при 2 типе.

Уровень активности ПАИ-1 при 4 типе по сравнению с 3 типом более низок как до операции (таблица 2), так и после хирургического повреждения. По окончании операции – 0,7 (0,2–2,0) Ед/мл и 7,4 (2,6–14,4) Ед/мл ($p < 0,05$); в 14 сутки – 4,2 (0,4–7,2) Ед/мл и 16,0 (9,6–20,0) Ед/мл ($p < 0,05$), соответственно. Существенно выше активность формирования и лизиса фибрина: при 4 и 3 типах концентрация Д-Д равна соответственно в 1 сутки 1509 (1142–1650) нг/мл и 922 (580–986) нг/мл ($p < 0,05$); в 3 сутки – 1073 (757–1306) нг/мл и 636 (492–732) нг/мл ($p < 0,05$). К 7 суткам различия между группами нивелируются за счет более значительного повышения образования Д-Д у пациентов с 3 типом гемокоагуляционной активности. Различий по величине и динамике послеоперационных изменений ТАТ, концентрации естественных антикоагулянтов, ПГ по сравнению со 3 типом не обнаружено.

Сравнительный анализ позволяет сделать заключение, что в случае исходно повышенных показателей свертывания, противосвертывания, фибринолиза, в раннем послеоперационном периоде отмечается большая интенсивность коагуляции и лизиса по сравнению с пациентами, имеющими нормальный уровень активности систем плазменного гемостаза. Если исходное повышение коагуляции и антикоагуляции происходит на фоне снижения фибринолитического потенциала за счет усиления активности ПАИ-1, то повышение свертывания и фибринолиза менее значительно. В то же время, если исходное повышение свертывания и противосвертывания происходит на фоне нормального уровня фибринолиза без повышения активности ПАИ-1, то в послеоперационном периоде более выражено снижение антикоагулянтов.

Значение ПАИ-1 определяется его свойством ингибировать не только активаторы плазминогена, но и тромбин (Y. Ji et al., 2011). Исходное повышение активности ПАИ-1, с одной стороны, создает дополнительный антикоагулянтный потенциал, что позволяет сохранять АТШ и ПрС, а также сдерживать резкое нарастание тромбинемии после хирургического воздействия, с другой стороны – снижает активность фибринолиза.

Влияние исходной активности на реакцию систем плазменного гемостаза проявляется в раннем послеоперационном периоде – до 3 суток. На более поздних сроках различия исчезают, динамика показателей гемокоагуляции не отличается от таковой у лиц с нормальным уровнем активности всех плазменных систем, за исключением ПАИ-1.

Поскольку ПАИ-1 функционирует исключительно на эндотелии (Б.И.Кузник, 2010), это дает основание предположить, что различия в исходном состоянии эндотелия повлияют на характер гемокоагуляционных изменений в послеоперационном периоде и обосновывает проведение исследования исходной функциональной активности эндотелия на реакцию гемостаза при хирургическом повреждении.

Влияние исходного состояния эндотелия. В зависимости от функционального состояния эндотелиоцитов, 55 обследованных лиц были разделены на 4 группы в соответствии с уровнем эндотелиальных маркеров тромбомодулина и фактора фон Виллебранда относительно медианы для каждого из этих показателей. Группа 1 (12 пациентов) – $ФВ \leq Med$, $ТМ \leq Med$; группа 2 (8 обследованных) – $ФВ > Med$, $ТМ \leq Med$; группа 3 (11 пациентов) – $ФВ \leq Med$, $ТМ > Med$; группа 4 (14 пациентов) – $ФВ > Med$, $ТМ > Med$.

Реакция эндотелиального звена гемостаза на операционную травму, как и в случае плазменного звена, зависит от исходного состояния. Так, у пациентов 1 (рисунок 3–а) и 3 групп непосредственно после операции концентрация ФВ резко возрастает и остается повышенной вплоть до 14 суток. В то время как во 2 (рисунок 3–б) и 4 группах данный показатель значимо не меняется на протяжении всего периода наблюдения.

У пациентов 1 и 3 групп выделению ФВ, по-видимому, предшествует внутриклеточное депонирование, тормозящее по принципу отрицательной обратной связи его синтез. Во 2 и 4 группах внутриклеточное накопление ФВ отсутствует, секреция происходит непосредственно в кровь (Б.И. Кузник, 2010). В результате у пациентов 1 и 3 группы в ответ на операционную травму происходит одномоментный выброс депонированного фактора в кровь и растормаживание его синтеза. У лиц 2 и 4 групп синтез и секреция ФВ остаются на дооперационном уровне.

Что касается ТМ, то снижение его концентрации при хирургическом повреждении обусловлено интенсивным связыванием с тромбином, массивно продуцируемым интраоперационно, и не зависит от исходного состояния. Однако дальнейшие изменения показателя зависят от исходной функциональной активности эндотелия. Так, в 1 (рисунок 3–в) и 2 группах с низким исходным уровнем ТМ, после падения концентрация данного белка быстро восстанавливается и прогрессивно нарастает до 14 суток с существенным превышением исходных значений. В 3 (рисунок 3–г) и 4 группах с высокой исходной концентрацией ТМ, его уровень восстанавливается значительно медленнее и последующего

повышения не происходит, что, по-видимому, связано с ограниченными возможностями синтеза данного белка. Влияние исходного уровня секреции обоих маркеров функционального состояния эндотелия сохраняется в течение всего периода наблюдения (таблицы 3, 4).

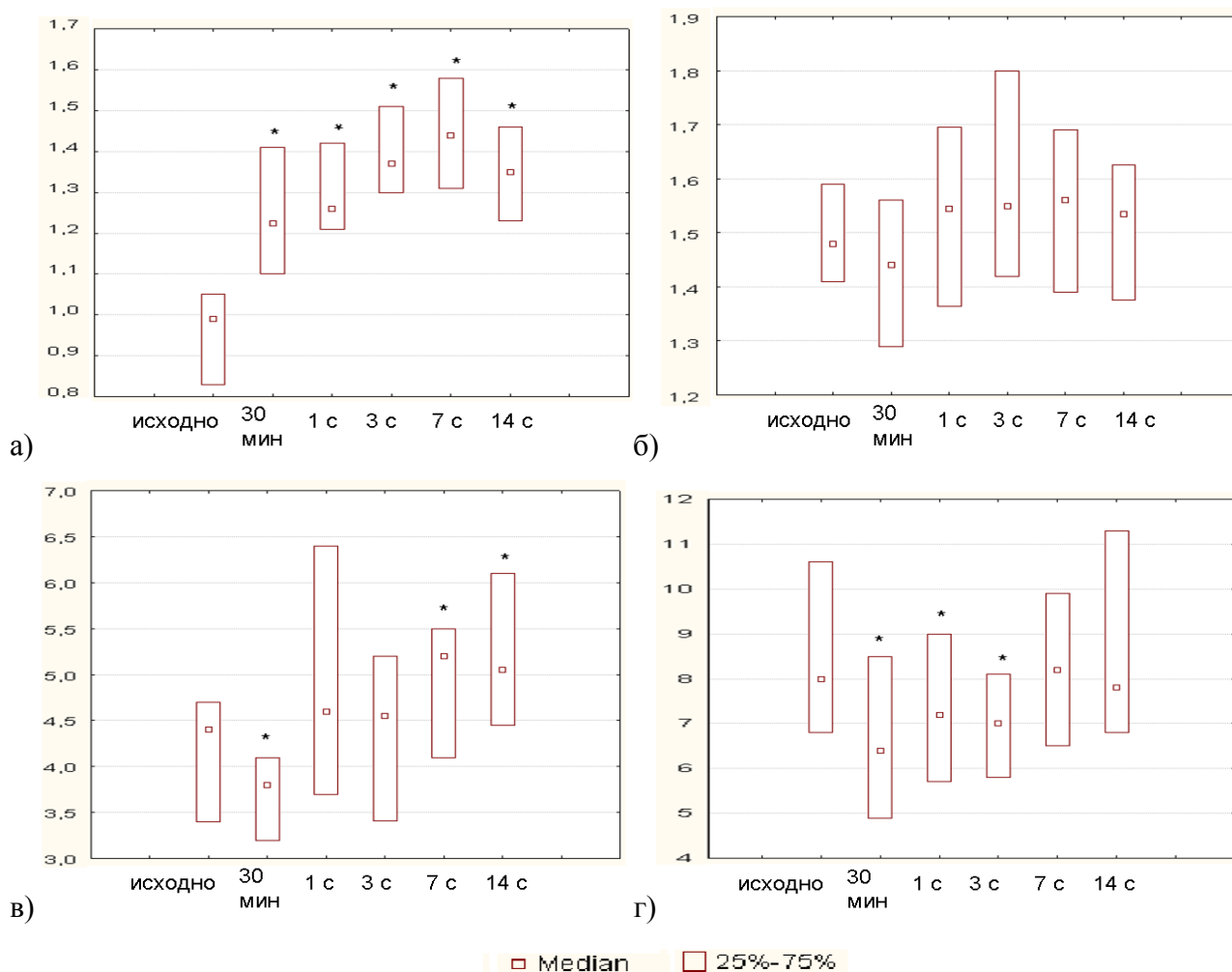


Рисунок 3 – Динамика эндотелиальных маркеров: а) фактор фон Виллебранда (Ед/мл) в 1 группе, б) фактор фон Виллебранда (Ед/мл) во 2 группе, в) тромбомодулин (нг/мл) в 1 группе, г) тромбомодулин (нг/мл) в 3 группе.

*Примечание: статистическая значимость различий при множественном анализе (Фридман ANOVA): а) $p < 0,001$; б) $p > 0,05$; в) $p < 0,01$; г) $p < 0,01$; * – по отношению к исходному уровню различия значимы ($p < 0,05$).*

Выделенные группы различаются не только по исходному уровню ТМ и ФВ, но и по участию эндотелия в воспалительной реакции, маркером которой служит СРБ. Дооперационная концентрация СРБ в 4 группе значительно выше, чем в 1 группе: 5,4 (2,6–9,7) мг/л и 1,1 (0,5–2,3) мг/л, соответственно ($p < 0,05$). Группы 2 и 3 занимают промежуточное положение, концентрация СРБ в них соответственно равна 2,2 (1,5–2,9) мг/л и 1,9 (0,9–7,5) мг/л.

К концу 1 суток после операции во всех группах происходит резкое нарастание концентрации СРБ с нивелированием различий, повышенный уровень сохраняется до 7 суток. На 14 послеоперационные сутки концентрация СРБ в 1, 2, 3, 4 группах равна 2,6 (1,9–5,5) мг/л, 17,6 (7,1–21,7) мг/л, 7,0 (2,1–13,7) мг/л и 12,6 (6,9–20,6) мг/л, соответственно. Различия между 1 и 2, а также между 1 и 4 группами значительны ($p < 0,05$). При этом в 1 и 3 группах концентрация СРБ возвращается на 14 сутки к исходному уровню, тогда как во 2 и 4 группах повышенный уровень сохраняется.

Таблица 3 – Фактор фон Виллебранда (Ед/мл) до и после операции в группах с различной исходной функциональной активностью эндотелия

Срок относительно операции	Группа				p
	1	2	3	4	
До операции	1,02(0,90–1,18) ^{2,4}	1,54(1,41–1,78) ^{1,3}	0,95(0,74–1,02) ^{2,4}	1,44(1,37–1,54) ^{1,3}	<0,001
30 минут	1,18 (1,05–1,41) ²	1,59(1,31–1,70) ^{1,3}	1,26 (1,14–1,42) ²	1,39 (1,27–1,49)	<0,05
1 сутки	1,26(1,20–1,40) ^{2,4}	1,60(1,49–1,71) ^{1,3}	1,31 (1,21–1,52) ²	1,43 (1,36–1,55) ¹	<0,05
3 сутки	1,34(1,27–1,53) ^{2,4}	1,69(1,46–1,82) ^{1,3}	1,42 (1,35–1,48) ²	1,47 (1,40–1,69) ¹	<0,01
7 сутки	1,42 (1,39–1,53)	1,59 (1,25–1,89) ³	1,32 (1,23–1,37) ⁴	1,53 (1,39–1,59) ³	<0,05
14 сутки	1,39(1,35–1,46) ⁴	1,55(1,36–1,57) ³	1,27(1,16–1,43) ^{2,4}	1,49(1,39–1,64) ^{1,3}	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость различий при множественном анализе; ^{1,2,3,4} – группа, по отношению к которой отличие имеет статистическую значимость; данные представлены как Med(IQR).

Таблица 4 – Тромбомодулин (нг/мл) до и после операции в группах с различной исходной функциональной активностью эндотелия.

Срок относительно операции	Группа				p
	1	2	3	4	
До операции	4,1 (3,6–4,5) ^{3,4}	4,6 (3,4–4,8) ^{3,4}	7,3 (6,7–10,3) _{1,2}	8,1 (7,8–10,6) _{1,2}	<0,001
30 минут	3,4 (2,6–3,9) ^{3,4}	4,1 (3,5–4,9) ^{3,4}	6,4 (5,0–8,7) ^{1,2}	6,4 (4,7–8,5) ^{1,2}	<0,001
1 сутки	4,5 (2,9–5,2) ^{3,4}	4,7 (3,8–6,4) ⁴	7,1 (5,2–8,8) ¹	7,2 (5,7–9,5) ^{1,2}	<0,01
3 сутки	4,7 (2,5–5,2) ⁴	4,6 (3,6–5,2) ⁴	5,8 (3,8–7,3)	7,8 (6,6–8,5) ^{1,2}	<0,001
7 сутки	4,9 (3,5–5,6) ^{3,4}	5,2 (4,1–5,5) ^{3,4}	8,5 (6,1–11,8) ^{1,2}	8,0 (6,7–9,9) ^{1,2}	<0,001
14 сутки	4,5 (4,3–5,5) ^{3,4}	5,5 (4,6–6,4) ⁴	7,1 (6,4–11,5) ¹	8,2 (7,1–11,3) ^{1,2}	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость различий при множественном анализе; ^{1,2,3,4} – группа, по отношению к которой отличие имеет статистическую значимость; данные представлены как Med(IQR).

Зависимость свертывания, противосвертывания, фибринолиза от состояния эндотелиального звена гемостаза различна. Так, активность фибринообразования и фибринолиза до операции минимальна в 1 группе, имеет промежуточные значения во 2 и 3 группах, максимальна в 4 группе. Концентрация Д-Д равна соответственно 44 (33–58) нг/мл; 60 (24–154) нг/мл; 68 (42–115) нг/мл и 152 (97–203) нг/мл (отличия между 1 и 4 группами значительны, $p < 0,05$). Это свидетельствует о связи исходного уровня коагуляции и фибринолиза с функциональным состоянием эндотелия. После операции различия между группами нивелируются вследствие индукции массивного образования фибрина и изменения эндотелиальной активности в ответ на хирургическое повреждение.

Что касается антикоагулянтного звена, то прослеживается отчетливая его связь с исходным состоянием эндотелия как до хирургического воздействия, так и в реакции на операционную травму. Концентрация естественного антикоагулянта АТШ до операции значительно выше во 2 группе по сравнению с 4 группой, равна соответственно 101,5 (99,4–109,1) % и 94,7 (90,0–97,7) % ($p < 0,05$). Различия сохраняются и в 1 сутки: концентрация АТШ во 2 и 4 группах соответственно равна 91,6 (87,7–104,8) % и 80,8 (73,9–89,3) % ($p < 0,05$).

Исходная концентрация другого естественного антикоагулянта – ПрС также существенно выше во 2 группе по сравнению с 4 группой: до операции она равна соответственно 112,7 (102,5–118,0)% и 95,6 (91,3–101,1)% ($p < 0,05$), спустя две недели после операции – 103,4 (99,3–129,3)% и 86,0 (83,7–99,3)%, ($p < 0,05$).

Можно сделать заключение о том, что сочетание низкого уровня экспрессии антикоагулянта ТМ и высокой активности секреции ФВ, усиливающего коагуляционный потенциал, обуславливают более активный синтез АТШ и ПрС печенью. После хирургического воздействия связь между ТМ и АТШ сохраняется только в раннем послеоперационном периоде, связь между ТМ и ПрС по окончании операции исчезает и появляется вновь только после стабилизации уровня данного антикоагулянта.

Состояние эндотелиального звена по-разному отражается на компонентах фибринолитической системы. Концентрация основного профермента системы фибринолиза ПГ и динамика его послеоперационных изменений не зависит от исходной эндотелиальной активности. В то же время, концентрация антигена ПАИ-1 такую зависимость имеет до операции и в послеоперационном периоде (таблица 5), что дает основание предположить сопряженность изменений изучаемых маркеров эндотелиальной дисфункции и ПАИ-1.

В связи с тем, что в системе гемостаза центральное место занимает взаимодействие тромбоцитов и эндотелия, возникает вопрос о связи состояния эндотелия и реакции тромбоцитов на хирургическое повреждение.

Таблица 5 – Ингибитор активатора плазминогена 1 типа (нг/мл) до и после операции в группах с различной исходной функциональной активностью эндотелия

Срок относительно операции	Группа				p
	1	2	3	4	
До операции	1,5 (1,2–2,1) ^{2,4}	6,8 (2,7–11,4) ¹	2,7 (1,4–6,7)	7,5 (3,7–36,7) ¹	<0,05
30 минут	2,3 (1,6–3,0) ^{2,4}	7,4 (7,1–12,9) ¹	6,1 (3,0–7,3)	8,6 (3,7–24,7) ¹	<0,05
1 сутки	8,8 (5,4–26,5)	19,1 (9,0–29,9)	12,9 (5,5–68,8)	15,5 (13,2–20,3)	>0,05
3 сутки	6,8 (3,7–11,1)	26,6 (11,4–35,9)	20,7 (4,3–39,3)	17,5 (12,4–42,2)	>0,05
7 сутки	4,0 (2,8–4,9) ^{2,4}	22,1(14,6–34,4) 1	14,5 (6,0–27,7)	19,6 (9,2–33,5) ¹	<0,05
14 сутки	3,8 (1,8–9,5)	14,6 (11,1–19,6)	13,3 (6,2–18,2)	21,8 (9,3–25,7)	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различий при множественном анализе; ^{1,2,3,4} – группа, по отношению к которой отличие имеет статистическую значимость; данные представлены как Med(IQR).

Секреция тромбоцитами 4ТФ исходно существенно выше в группах 3 и 4 по сравнению с группами 1 и 2 (рисунок 4). Наличие связи между выделением тромбоцитами антигепаринового 4ТФ, способствующего снижению активности АТШ, и интенсивностью экспрессии ТМ, участвующего в активации протеина С, свидетельствует о том, что до операции регуляция в системе естественных антикоагулянтов осуществляется с привлечением всех звеньев гемостаза. На послеоперационном этапе связь между ТМ и 4ТФ теряется, что возможно, объясняется введением экзогенного гепарина, многократно усиливающего активность АТШ.

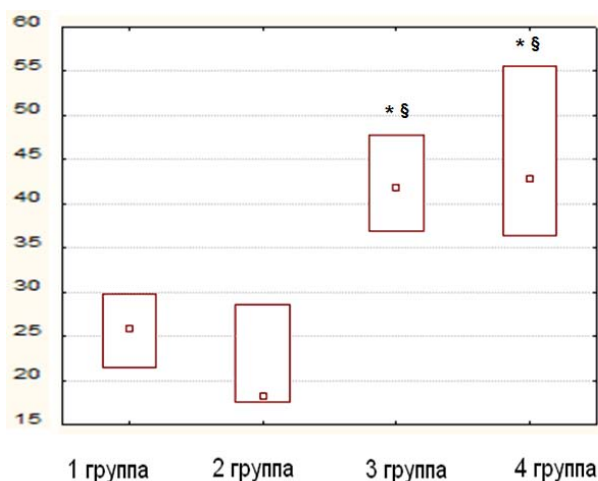


Рисунок 4 – Исходная зависимость активности выделения 4 тромбоцитарного фактора ($ME \times 10^{-9}$ /тромбоцит) от уровня эндотелиальных маркеров.

Примечание: * - различия имеют статистическую значимость в сравнении с 1 группой ($p < 0,05$); § - различия имеют статистическую значимость в сравнении со 2 группой ($p < 0,05$).

Исходный уровень ТМ имеет обратную связь с исходным уровнем циркулирующих в крови тромбоцитов (таблица 6), которая подтверждается корреляционным анализом

(коэффициент корреляции Спирмена $r = -0,45$, $p < 0,05$). Данная связь может быть обусловлена как непосредственным включением эндотелиальных клеток в регуляцию тромбоцитопоза, так и активностью 4ТФ, угнетающего образование мегакариоцитарных колоний (А.С. Шитикова, 2000).

Таким образом, до операции эндотелий оказывает существенное влияние на исходную активность коагуляции и фибринолиза, принимает участие в регуляции антикоагулянтной системы, количества циркулирующих тромбоцитов и их активности. От исходного состояния эндотелия зависит характер его реакции на повреждение и длительность послеоперационного воспаления.

Таблица 6 – Количество тромбоцитов ($\times 10^9$) до и после операции в группах с различной исходной функциональной активностью эндотелия

Срок относительно операции	Группа				p
	1	2	3	4	
До операции	276 (236–309) ⁴	304 (261–344) ^{3,4}	229 (197–258) ²	211 (170–246) ^{1,2}	<0.01
30 минут	210 (177–255) ²	265(219–301) ^{1,3,4}	200 (164–245) ²	172 (155–217) ²	<0.05
1 сутки	212 (188–261) ⁴	250 (216–337) ^{3,4}	175 (141–225) ²	160 (136–206) ^{1,2}	<0.01
3 сутки	190 (172–226) ²	266 (210–321) ^{1,3,4}	176 (136–224) ²	167 (146–224) ²	<0.01
7 сутки	367 (309–442)	389 (322–439)	323 (291–384)	318 (240–370)	>0.05
14 сутки	475 (407–650)	471 (434–528)	438 (378–562)	440 (350–501)	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различий при множественном анализе; ^{1,2,3,4} – группа, по отношению к которой отличие имеет статистическую значимость; данные представлены как Med(IQR).

Поскольку тромбоциты находятся в тесном контакте с эндотелиальными клетками, и их активность связана с состоянием эндотелия, особый интерес представляет вопрос о роли исходного состояния самих кровяных пластинок в реакции на повреждающее воздействие.

Влияние исходного состояния тромбоцитарного звена. Для оценки функционального состояния тромбоцитов в качестве маркеров использовался уровень секреции ими 4ТФ и β -ТГ, которые являются тромбоцит-специфичными белками, содержащимися в α -гранулах и выделяющимися при активации кровяных пластинок (А.С. Шитикова, 2000).

Активность секреции β -ТГ определялась 24 пациентам, у 14 из которых активность данного белка в пересчете на тромбоцит имела значения ниже $120 \text{ МЕ} \times 10^{-9}$, что является физиологической нормой, они составили 1 группу. У 10 пациентов данный показатель превышал $135 \text{ МЕ} \times 10^{-9}$, эти обследованные были выделены во 2 группу.

У пациентов 1 группы в ответ на операционную травму отмечается более интенсивное высвобождение β -ТГ из α -гранул, чем у пациентов 2 группы. Активность данного белка в

крови (в пересчете на тромбоцит) повышается по окончании операции по отношению к исходному уровню соответственно с 98 (67–115) МЕх10⁻⁹ до 338 (159–574) МЕх10⁻⁹ и с 158 (146–262) МЕх10⁻⁹ до 361 (306–409) МЕх10⁻⁹ (p<0,05). Низкий уровень секреции в дооперационном периоде, по-видимому, способствует накоплению синтезированного β-ТГ в α-гранулах, что позволяет при стимуляции высвободить большее его количество в кровь. В итоге, по окончании операции происходит нивелирование уровня β-ТГ в изучаемых группах, однако, к 7 суткам, после выхода в кровь новой тромбоцитарной генерации, исходное различие в уровне секреции β-ТГ восстанавливается: в 1 и 2 группе соответственно 87 (55–139) Ед/10⁹ и 183 (132–229) Ед/10⁹ (p<0,05).

Более высокий исходный уровень секреции β-ТГ сопряжен с меньшим количеством циркулирующих в крови кровяных пластинок (таблица 7), что объясняется его негативным действием на мегакариоцитарные колонии (А.С. Шитикова, 2000). В свою очередь, исходный уровень тромбоцитов определяет их количество в циркуляции в течение недели после хирургической травмы до развития реактивного послеоперационного тромбоцитоза.

Таблица 7 – Количество тромбоцитов (х10⁹) до и после операции в группах с различным исходным уровнем секреции β-ТГ.

Срок относительно операции	1 группа	2 группа
До операции	275 (266–309)	209 (172–268)*
30 минут	224 (205–281)	180 (128–231)*
1 сутки	269 (207–284)	146 (130–203)*
3 сутки	233 (200–277)	169 (132–213)*
7 сутки	383 (330–452)	306 (244–338)*
14 сутки	440 (407–501)	413 (344–517)

Примечание: * – различия между группами статистически значимы (p<0,05); данные представлены как Med(IQR).

Интенсивность воспалительной реакции в послеоперационном периоде значительно выше у пациентов, тромбоциты которых исходно более активно выделяют β-ТГ. Концентрация СРБ в 1 и 2 группах соответственно равна в 3 сутки 76,7 (53,1–94,3) мг/л и 116,3 (93,8–157,0) мг/л (p<0,05); в 14 сутки – 6,9 (3,1–7,1) мг/л и 17,1 (13,2–19,6) мг/л (p<0,05). Концентрация ФГ также имеет различия между 1 и 2 группами: в 7 сутки она равна соответственно 4,8 (4,0–5,7) г/л и 6,0 (5,4–6,9) г/л (p<0,05); в 14 сутки – 4,0 (3,5–4,4) г/л и 5,1 (4,4–5,4) г/л (p<0,05).

Связь между исходной активностью β-тромбоглобулина и выраженностью воспалительной реакции на хирургическую травму можно объяснить свойством β-ТГ обеспечивать хемотаксис лейкоцитов в зону повреждения, способствуя межклеточным

взаимодействиям тромбоцитов и лейкоцитов и развитию воспалительных реакций в стенке сосуда (А.С. Шитикова, 2000).

Более интенсивный воспалительный процесс стимулирует более активную коагуляцию: концентрация РФМК в 1 и 2 группах равна соответственно в 7 сутки 160 (135–210) мг/л и 220 (160–270) мг/л ($p < 0,05$); в 14 сутки – 130 (110–140) мг/л и 180 (145–200) мг/л ($p < 0,05$).

Между исходной скоростью энзиматического этапа коагуляции, формированием фибриновой сети и исходным уровнем секреции β -ТГ прослеживается выраженная корреляционная связь. Коэффициенты корреляции Спирмена (r) между активностью β -ТГ и R, K, Ang равны соответственно $-0,52$; $-0,68$; $0,64$ (для всех $p < 0,05$), что свидетельствует о сильном сопряжении между активностью выделения тромбоцитами β -ТГ и формированием сгустка крови.

В послеоперационном периоде в группах с различным исходным уровнем секреции β -ТГ плотность образующегося сгустка крови имеет отличия. В 1 сутки после операции МА в 1 группе выше, чем во 2 группе: 62,6 (58,7–63,5) мм и 58,2 (55,0–60,2) мм ($p < 0,05$). В 7 сутки, наоборот – ниже: 70,5 (67,9–72,3) мм и 74,0 (73,2–77,3) мм ($p < 0,05$). Данный феномен можно объяснить тем, что эффективность соединения фибрина и тромбоцитов посредством GPIIb/IIIa рецепторов в раннем послеоперационном периоде в большей степени зависит от количества кровяных пластинок, уровень которых выше у пациентов 1 группы, а на более поздних сроках определяется фибриногеном, концентрация которого выше у пациентов 2 группы.

Связи между исходной активностью секреции β -ТГ и уровнем факторов внутреннего и внешнего путей свертывания, основных физиологических антикоагулянтов антитромбина III и протеина C, плазминогена, ПАИ-1 не выявлено. В то же время, более активное образование растворимого и нерастворимого фибрина в послеоперационном периоде у пациентов, имевших до операции более высокую активность β -ТГ, стимулирует и более активный фибринолиз. При низкой и высокой исходной активности β -ТГ соответственно, концентрация Д-Д к 14 суткам равна 1369 (629–2094) нг/мл и 1752 (1686–2547) нг/мл ($p < 0,05$).

Для изучения влияния исходного уровня активности 4ТФ на течение гемокоагуляционных процессов после эндопротезирования тазобедренного сустава, 24 пациента были разделены на 2 группы по 12 человек в соответствии с уровнем активности 4ТФ относительно медианы. В 1 группе значения 4ТФ приближались к нижней границе, во 2 группе – к верхней границе нормы.

При низкой исходной активности секреции 4ТФ по окончании операции происходит значительное повышение его уровня в крови (в пересчете на тромбоцит): с 21,5 (17,9–27,4) Ед $\times 10^{-9}$ до 35,7 (25,6–48,7) Ед $\times 10^{-9}$ ($p < 0,05$). В то время как при высокой исходной

активности выделения 4ТФ, его повышение несущественно: с 40,1 (34,8–43,6) Ед $\times 10^{-9}$ до 42,7 (36,0–52,5) Ед $\times 10^{-9}$, что свидетельствует об отсутствии значительного запаса данного белка в тромбоцитах. В итоге различия между группами исчезают, однако к 14 суткам, на фоне развития реактивного тромбоцитоза и значительного снижения активности высвобождения тромбоцитами 4ТФ, исходное различие в его секреции восстанавливается: 15,8 (12,9–18,8) Ед $\times 10^{-9}$ и 18,8 (17,1–25,4) Ед $\times 10^{-9}$ в 1 и 2 группе соответственно ($p < 0,05$).

Обнаружено, что до операции уровень плазменного ФВ существенно ниже у пациентов, имеющих более высокую активность секреции 4ТФ. Концентрация ФВ в 1 и 2 группах равна соответственно 1,41 (1,13–1,59) Ед/мл и 1,16 (0,95–1,38) Ед/мл ($p < 0,05$), то есть исходное повышение активности антигепаринового 4ТФ, снижающего антикоагулянтный потенциал эндотелия, сопряжено со снижением его прокоагулянтных и проагрегантных свойств за счет снижения секреции ФВ. Послеоперационная динамика ФВ, в свою очередь, зависит от своего исходного уровня.

Уровень ТМ в крови до операции, наоборот, существенно выше у пациентов, имеющих более высокую активность выделения 4ТФ: концентрация ТМ в 1 и 2 группах соответственно равна 4,1 (3,3–4,6) нг/мл и 8,1 (6,4–11,2) нг/мл ($p < 0,05$). Это объясняется наличием механизмов регулирования антикоагулянтного потенциала эндотелия за счет усиления экспрессии ТМ при блокировании 4 тромбоцитарным фактором эндотелиальных гепаринсульфатов и снижении эффективности функционирования антитромбина III. Исходная активность АТIII в 1 и 2 группах равна соответственно 100,6 (97,7–106,3)% и 97,6 (92,0–98,9)% ($p < 0,05$). Послеоперационная динамика ТМ определяется его исходной концентрацией.

Действие 4ТФ на эндотелий проявляется также в том, что связанный с эндотелием Хагеман-зависимый фибринолиз демонстрирует большую заторможенность в течение 3–х суток после операции при исходно более высокой активности выделения 4ТФ. В 1 и 2 группах соответственно ХЗФ имеет значения по окончании операции 635 (604–690) сек и 720 (655–770) сек ($p < 0,05$); спустя 1 сутки – 790 (640–860) сек и 860 (830–920) сек ($p < 0,05$); в 3 сутки – 930 (660–1010) сек и 1100 (970–1150) сек ($p < 0,05$). Меньшая активность фибринолиза может являться одной из причин менее интенсивного формирования продуктов лизиса фибрина спустя сутки после операции. Концентрация Д-Д в 1 и 2 группах равна соответственно 1645 (1104–3367) нг/мл и 767 (462–1248) нг/мл ($p < 0,05$).

Более высокая скорость протекания ферментного этапа свертывания до операции и по ее окончании обнаружена у пациентов с высоким уровнем секреции 4ТФ. Тромбоэластографический показатель R в 1 и 2 группах соответственно равен исходно 17,4 (17,0–19,0) мин и 15,4 (13,7–16,2) мин ($p < 0,05$), после операции – 14,4 (12,1–17,2) мин и 11,2

(8,2–13,2) мин ($p<0,05$). Данные различия объясняются менее эффективным функционированием АТШ в условиях высокой активности 4ТФ.

Обнаружена связь между исходным уровнем секреции 4ТФ и концентрацией СРБ: в 1 и 2 группах соответственно концентрация СРБ до операции равна 1,7 (0,4–5,2) мг/л и 8,3 (2,4–12,8) мг/л ($p<0,05$), по окончании операции – 3,5 (1,9–5,0) мг/л и 7,6 (4,1–14,7) мг/л ($p<0,05$). Сопряженность выраженности воспалительной реакции с активностью выделения 4ТФ можно объяснить модулирующим действием белков α -гранул тромбоцитов на нейтрофилы, моноциты, лимфоциты (С.N. Jenne et al., 2013). Данная связь сохраняется только по окончании операции, спустя сутки, на фоне развития мощной послеоперационной воспалительной реакции, она теряется.

Таким образом, исходная функциональная активность тромбоцитов оказывает существенное влияние на исходное и послеоперационное состояние эндотелия, активность коагуляции, антикоагуляции, фибринолиза. Кроме того, уровень исходной активности тромбоцитов связан с их количеством в циркуляции и определяет характер собственной реакции.

Резюмируя полученные данные, можно заключить, что на реакцию системы гемостаза в ответ на стандартное хирургическое повреждение существенное влияние оказывает исходное состояние каждого из ее звеньев. Однако вклад их в реакцию в целом не равнозначен. Так, исходная функциональная активность систем плазменного звена определяет уровень коагуляции, антикоагуляции, фибринолиза лишь на раннем послеоперационном этапе. В то время как исходная активность эндотелиального и тромбоцитарного звеньев оказывает влияние на течение гемокоагуляционных процессов не менее двух недель после операции.

Влияние исходной гемокоагуляционной активности на реакцию системы гемостаза при различных типах хирургического повреждения. Для решения вопроса о том, в какой степени тип оперативного вмешательства может изменить зависимость реакции системы гемостаза от ее исходного состояния, использовались стандартные операции по эндопротезированию тазобедренного (ЭТС) и коленного сустава (ЭКС), отличающиеся локализацией хирургической процедуры, ее травматичностью, интраоперационным применением жгута, временем выхода медиаторов из оперируемой конечности в системную циркуляцию (S. Fedi et al, 1999; O.Reikeras, T. Clementsen, 2009).

В анализ включены пациенты, перенесшие ЭКС и ЭТС, которые были разделены на группы в соответствии с уровнем исходной активности образования и лизиса фибрина (формирование Д-Димера) относительно Med для данного показателя. Группа ЭКС1 (n=11) –

Д-Д<Med; группа ЭКС2 (n=13) – Д-Д>Med; группа ЭТС1 (n=29) – Д-Д<Med; группа ЭТС2 (n=31) – Д-Д>Med.

Анализ показателей гемостаза у лиц с исходно низкой активностью коагуляции (группы ЭТС1 и ЭКС1) обнаружил, что по окончании эндопротезирования тазобедренного сустава активность тромбинообразования повышается значительно более интенсивно, чем при эндопротезировании коленного сустава (таблица 8). Подтверждением этому служит более выраженное снижение уровня естественного антикоагулянта: концентрация АТШ после ЭТС и ЭКС соответственно равна 76,1 (68,6–84,7) % и 88,7 (87,6–100,3) % ($p<0,01$).

Спустя сутки интенсивность коагуляционного процесса при ЭТС значительно снижается, в противоположность этому, после ЭКС активность коагуляции нарастает (таблица 8). Данные различия объясняются задержкой выхода факторов гемостаза из оперированной конечности в системную циркуляцию при наложении жгута во время ЭКС и обуславливают большую плотность сгустка и более высокий общий коагуляционный потенциал крови после ЭКС по сравнению с ЭТС: МА в 1 сутки равен соответственно 65,6 (61,2–67,5) мм и 59,8 (54,6–60,8) мм ($p<0,05$); в 3 сутки – 73,2 (70,8–73,3) мм и 65,7 (61,7–67,6) мм ($p<0,05$); СИ в 1 сутки равен соответственно 1,4 (0,7–2,0) и 0,2 (–1,0–0,7) ($p<0,05$).

У лиц с высокой дооперационной коагуляционной активностью динамика тромбино- и фибринообразования при ЭТС и ЭКС также различается (таблица 9).

Несмотря на различия в динамике, реакция системы гемостаза на операционное воздействие сохраняет отчетливую зависимость от ее исходного состояния. Если при низкой исходной активности системы гемостаза более высокий уровень коагуляции и фибринолиза после ЭКС имеет место не более 3 суток, то при исходно высокой активности гемокоагуляции данные процессы существенно более интенсивны после ЭКС в течение более длительного периода, не менее 7 суток, и сопровождаются более активным потреблением субстрата фибринообразования. В группах ЭТС2 и ЭКС2 концентрации ФГ в 7 сутки равна соответственно 5,8 (4,7–6,8) г/л и 4,4 (3,9–5,1) г/л ($<0,05$); в 14 сутки – 4,5 (3,9–4,9) г/л и 3,3(3,0–3,6) г/л ($<0,01$).

Таким образом, анализ полученных данных позволяет сделать вывод о том, что особенности реакции системы гемостаза, обусловленные типом стандартной ортопедической операции, также имеют зависимость от исходной гемокоагуляционной активности.

Таблица 8 – Показатели гемостаза в группах с низкой исходной гемокоагуляционной активностью до и после операции на тазобедренном и коленном суставе

Срок относительно операции	Концентрация комплексов тромбин–анти тромбин (мкг/л)		Концентрация Д-Димера (нг/мл)	
	ЭТС1	ЭКС1	ЭТС1	ЭКС1
До операции	2,7 (2,2–4,5)	2,0 (0,9–5,0)	106 (78–125)	94 (81–112)
30 минут	46,3 (26,0–60,0)	21,0 (13,0–28,0)*	1480 (1062–2176)	760 (568–1062)*
1 сутки	11,9 (10,6–15,4)	33,2 (13,7–47,0)*	796 (529–1207)	1798(1040–2000)*
3 сутки	12,0 (9,4–16,7)	10,4 (7,5–12,6)	376 (331–590)	642 (315–1010)
7 сутки	6,3 (5,7–6,3)	6,5 (4,9–7,1)	1129 (850–1586)	1238 (902–1878)
14 сутки	5,8 (4,9–6,4)	6,1 (4,4–7,6)	934 (701–1252)	1242 (1151–1389)

Примечание: * – различия между группами пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного и коленного сустава статистически значимы ($p < 0,05$); данные представлены как *Med(IQR)*.

Таблица 9 – Показатели гемостаза в группах с высокой исходной гемокоагуляционной активностью до и после операции на тазобедренном и коленном суставе

Срок относительно операции	Концентрация комплексов тромбин–анти тромбин (мкг/л)		Концентрация Д-Димера (нг/мл)	
	ЭТС2	ЭКС2	ЭТС2	ЭКС2
До операции	5,2 (3,0–6,9)	6,7 (3,3–7,9)	217 (178–276)	194 (178–1100)
30 минут	32,1 (18,1–43,5)	18,3 (10,0–23,8)*	1410 (1035–2272)	1005 (715–1524)
1 сутки	11,0 (8,7–13,1)	30,0 (17,8–35,4)*	1032 (811–1741)	1760(1081–2740)*
3 сутки	10,0 (7,5–14,4)	17,1 (12,9–19,9)*	694 (328–858)	1113 (661–1505)*
7 сутки	6,6 (5,6–9,6)	7,1 (4,4–7,6)	1355 (960–1500)	2108(1160–2240)*
14 сутки	6,6 (4,3–8,7)	7,6 (5,3–11,0)	1064 (833–1500)	1550 (1125–2002)

Примечание: * – различия между группами пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного и коленного сустава статистически значимы ($p < 0,05$), данные представлены как *Med(IQR)*.

Влияние исходного гемокоагуляционного состояния в условиях фармакологической коррекции реакции системы гемостаза. Для решения вопроса о том, насколько взаимосвязь между исходным состоянием системы гемостаза и ее реакцией на экстремальные воздействия является чувствительной к фармакологическим воздействиям, использовались две модели: 1) ингибирующая фибринолиз блокада плазминогена с использованием транексамовой кислоты (ТЕК); 2) блокада тромбина, ингибирующая коагуляцию, которую проводили дабигатраном (ДАБ).

Блокада плазминогена ТЕК. Для снижения кровопотери при крупных хирургических операциях используется тактика торможения активности фибринолитической системы, один из применяемых методов – блокирование плазминогена ТЕК. Влияние исходного состояния на реакцию системы гемостаза в условиях блокирования плазминогена проведено у 89 пациентов, перенесших ЭТС, и имевших различную исходную активность системы гемостаза. Обследованные лица были разделены на 2 основные (ТЕК) группы, в которых транексамовая кислота применялась, и 2 контрольные (К) группы, где ингибитор фибринолиза не применялся. Группа ТЕК1 (23 пациента) – Д-Д<Med; группа ТЕК2 (23 пациента) – Д-Д>Med. Группа К1 (25 пациентов) – Д-Д<Med; группа К2 (18 пациентов) – Д-Д>Med.

Изучение реакции гемостаза на хирургическое повреждение показало, что особенности, связанные с влиянием используемого вида фармакологической коррекции, проявляются у пациентов и с исходно низкой, и с исходно высокой коагуляционной активностью.

Так, применение блокатора ПГ усиливает послеоперационное падение концентрации последнего, что, по-видимому, обусловлено активным связыванием молекул плазминогена ТЕК. Это приводит к более выраженному снижению концентрации ПГ в раннем послеоперационном периоде и более низкому его уровню спустя две недели после эндопротезирования (таблица 10).

У пациентов, которым вводилась ТЕК перед хирургическим вмешательством, активность основного естественного ингибитора фибринолиза непосредственно после эндопротезирования существенно увеличивается независимо от интенсивности исходной коагуляции. В группах ТЕК1 и ТЕК2 соответственно активность ПАИ-1 по окончании операции повышается относительно исходного уровня с 2,6 (0,6–6,7) Ед/мл до 5,7 (2,6–11,0) Ед/мл ($p<0,05$) и с 3,1 (1,3–6,6) Ед/мл до 6,9 (4,0–12,4) Ед/мл ($p<0,05$). В противоположность этому, в отсутствие блокатора плазминогена такого увеличения не наблюдается ни при низкой, ни при высокой исходной коагуляционной активности. Наоборот, активность ПАИ-1 по окончании операции снижается относительно исходного уровня: в группах К1 и К2 соответственно с 3,4 (1,9–6,0) Ед/мл до 0,5 (0,3–3,1) Ед/мл ($p<0,05$) и с 3,2 (0,7–12,5) Ед/мл до 1,2 (0,3–2,4) Ед/мл ($p<0,05$). Данный феномен можно объяснить снижением потребности в эндогенном ингибиторе активатора плазминогена при введении его экзогенного конкурента. Система фибринолиза, очевидно, имеет механизмы, способные реагировать на повышение ингибиторной активности в крови. Наличием таких регуляторных механизмов можно объяснить, отсутствие значимого снижения концентрации продукта лизиса фибрина (Д-Д) в 1 послеоперационные сутки при фармакологическом ингибировании фибринолиза ТЕК.

В условиях блокирования плазминогена менее интенсивно происходит торможение ХЗФ в течение 3 послеоперационных суток (таблица 11), что также можно объяснить наличием регулирующего механизма в системе фибринолиза, посредством которого усиление экзогенной ингибиторной нагрузки снижает эндогенное ингибирование Хагеман-зависимого лизиса.

Блокирование плазминогена и ингибирование фибринолитической активности ассоциировано в послеоперационном периоде также с менее выраженным снижением факторов внешнего пути свертывания, АТШ, ПрС, меньшей интенсивностью острофазовой гиперфибриногенемии.

Несмотря на зависимость динамики послеоперационных гемокоагуляционных изменений от модулирующего влияния ингибитора фибринолиза, исходное состояние сохраняет свое влияние на реакцию системы гемостаза при хирургическом повреждении.

Отмечено, что у пациентов, имеющих исходно более высокую интенсивность фибринообразования и фибринолиза, в послеоперационном периоде данные процессы также активнее. В группах ТЕК1 и ТЕК2 концентрация Д-Д соответственно равна до операции – 87 (60–124) нг/мл и 389 (210–703) нг/мл ($p < 0.001$); в 1 сутки после операции – 889 (642–2199) нг/мл и 1775 (960–3320) нг/мл (< 0.05); в 3 сутки – 400 (266–753) нг/мл и 700 (503–960) нг/мл (< 0.05).

Повышение исходной гемокоагуляционной активности, сопряженное с повышением скорости формирования и плотности сгустка, обуславливает более высокий уровень данных параметров и в раннем послеоперационном периоде (таблица 12).

Таблица 10 – Концентрация ПГ в группах с различной исходной гемокоагуляционной активностью с блокированием и без блокирования плазминогена

	К1	ТЕК1	К2	ТЕК2
До операции	99,0 (81,9–103,5)	97,6 (85,8–101,2)	93,8 (84,9–103,0)	94,2 (89,6–115,8)
30 минут	71,0 (62,4–88,5)	56,8 (52,0–69,0)*	68,9 (59,8–78,8)	51,5 (47,8–64,8)*
1 сутки	71,0 (60,6–75,3)	59,1 (51,6–69,2)*	73,3 (64,0–78,2)	55,8 (51,9–66,8)*
3 сутки	80,0 (65,5–88,0)	75,7 (63,7–86,6)	81,2 (76,9–87,9)	80,4 (70,3–86,9)
7 сутки	108,4 (96,5–128,7)	100,4 (92,0–112,0)	113,5(107,0–121,1)	104,7(90,8–111,5)*
14 сутки	110,6(101,3–125,2)	93,5(91,0–108,5)*	117,3(106,8–125,3)	105,4(90,9–113,0)*

Примечание: * – различия с контролем статистически значимы ($p < 0,05$); данные представлены как Med(IQR).

Таблица 11 – Хагеман-зависимый фибринолиз в группах с различной исходной гемокоагуляционной активностью с блокированием и без блокирования плазминогена

	К1	ТЕК1	К2	ТЕК2
До операции	380 (330–400)	420 (370–490)	420 (360–490)	420 (360–580)
30 минут	1110 (720–1230)	635 (540–735)*	920 (790–1090)	695 (540–850)*
1 сутки	1170 (850–1400)	885 (690–920)*	1200 (1000–1510)	830 (795–980)*
3 сутки	1510 (1140–1880)	1045 (740–1240)*	2100 (1660–2940)	1110 (930–1390)*
7 сутки	960 (700–1260)	910 (630–990)	1185 (995–1595)	930 (760–1380)
14 сутки	580 (480–880)	650 (580–795)	680 (620–800)	770 (600–940)

Примечание: * – различия с контролем статистически значимы ($p < 0,05$); данные представлены как Med(IQR).

Таблица 12 – Показатели формирования сгустка в группах с различной исходной гемокоагуляционной активностью с блокированием и без блокирования плазминогена

Срок относительно операции	Ang (град)		МА (мм)	
	ТЕК1	ТЕК2	ТЕК1	ТЕК2
До операции	34,1 (31,1–37,1)	41,2 (38,9–45,8)*	51,5 (49,8–55,6)	55,9 (52,9–61,1)*
30 минут	45,5 (43,6–46,4)	49,4 (37,3–55,2)	54,1 (48,2–59,0)	57,6 (53,2–61,4)
1 сутки	35,4 (29,1–45,7)	47,7 (45,1–51,7)*	57,1 (54,6–58,6)	59,6 (58,9–63,5)*
3 сутки	34,3 (25,7–46,5)	56,5 (40,5–63,6)*	67,4 (64,7–72,8)	68,4 (63,1–74,2)
7 сутки	49,7 (35,2–56,8)	58,9 (30,6–65,9)	70,3 (68,4–72,8)	72,4 (67,9–74,0)
14 сутки	44,7 (34,3–60,4)	46,3 (35,5–46,8)	67,0 (65,9–67,8)	66,7 (60,5–71,1)

Примечание: * – различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$); данные представлены как Med(IQR).

Блокада тромбина Дабигатраном. Профилактическая коррекция активности коагуляционного каскада после хирургического воздействия может достигаться различными фармакологическими методами: усилением активности естественных антикоагулянтов при использовании низкомолекулярных гепаринов, а также прямым блокированием тромбина дабигатраном.

Анализ гемокоагуляционных показателей проведен у 66 пациентов, перенесших эндопротезирование коленного сустава. О различиях в исходной активности коагуляции судили по концентрации Д-Димера. Больных разделили на две основные группы, пациенты которых получали дабигатран и две группы сравнения, пациенты которых получали низкомолекулярный гепарин (К). Группа ДАБ1 (15 пациентов) – Д-Д<Med; группа ДАБ2 (15 пациентов) – Д-Д>Med; группа К1 (18 пациентов) – Д-Д<Med, группа К2 (18 пациентов) – Д-Д>Med.

У всех пациентов после хирургического вмешательства усиливается формирование и лизис фибрина с активным потреблением факторов свертывания и антикоагулянтов, вместе с тем реакция системы гемостаза на хирургическое повреждение в условиях блокирования тромбина имеет особенности. Основным отличием является сохранение более высокого уровня естественных антикоагулянтов АТШ и ПрС в послеоперационном периоде.

Концентрация АТШ в группах ДАБ1 и К1 соответственно в 7 послеоперационные сутки равна 103,0 (98,2–115,9) % и 96,7 (89,3–105,6) % ($p < 0,05$), в группах ДАБ2 и К2 – 113,9 (102,5–118,0) % и 102,1 (99,0–110,0) % ($p < 0,05$). Концентрация ПрС в группах ДАБ1 и К1 соответственно в 3 сутки после операции равна 100,2 (97,8–104,5) % и 83,1 (76,9–94,3) % ($p < 0,05$); в 7 сутки – 105,7 (91,9–121,9) % и 92,9 (80,0–101,3) % ($p < 0,05$). Данные различия, вероятно, связаны с тем, что прямое фармакологическое блокирование образующегося тромбина позволяет снизить потребление естественных антикоагулянтов.

Влияние исходного состояния системы гемостаза в условиях применения блокатора тромбина отчетливо проявляется в том, что формирование и лизис фибрина в течение трех суток после хирургического воздействия зависят от своего дооперационного уровня (таблица 13).

Кроме того, при низкой исходной гемокоагуляционной активности блокирование тромбина в послеоперационном периоде приводит к снижению потребления обоих естественных антикоагулянтов: АТШ и ПрС. В то время, как при высокой исходной активности системы гемостаза такой эффект наблюдается только для АТШ, потребление протеина С не снижается, что свидетельствует о большей потребности в антикоагулянтной защите в послеоперационном периоде.

Таблица 13 – Динамика концентрации Д-Димера (нг/мл) в условиях блокирования тромбина в группах с различной исходной гемокоагуляционной активностью

Срок относительно операции	ДАБ1	ДАБ2
До операции	80 (66–90)	154 (123–260)*
30 минут	450 (245–1542)	1282 (874–1852)*
1 сутки	608 (320–1862)	1575 (1385–2380)*
3 сутки	270 (199–602)	357 (267–553)
7 сутки	1537 (776–2626)	1815 (1455–2291)
14 сутки	1391 (1040–1595)	2128 (1693–2576)

Примечание: * – различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$), данные представлены как *Med(IQR)*.

Таким образом, зависимость реакции гемостаза от исходного состояния сохраняется в условиях применения фармакологических средств ингибирующих системы свертывания и фибринолиза и оказывающих существенное влияние на динамику послеоперационных гемокоагуляционных процессов.

Влияние исходного состояния системы гемостаза на уровень кровопотери при эндопротезировании крупных суставов. Анализ, проведенный в группах пациентов с различными типами исходной функциональной активности плазменного гемостаза, показал, что адекватное усиление фибринолиза в ответ на повышение свертывания (4 тип) не приводит к увеличению интраоперационной потери крови по сравнению с исходно нормальной активностью коагуляции и лизиса (1 тип). При 1 и 4 типах соответственно объем кровопотери составил 697 ± 127 мл и 648 ± 65 мл (среднее \pm ошибка среднего).

Вместе с тем, при сравнении в группах, имеющих до операции повышенную коагуляционную и антикоагулянтную активность, но различающихся по уровню основного ингибитора фибринолиза (2 и 3 типы), обнаружено, что потеря крови существенно ниже у пациентов, имеющих повышенную активность ПАИ-1. При 2 и 3 типах соответственно объем интраоперационной кровопотери равен 787 ± 93 мл и 478 ± 41 мл ($p < 0,05$).

Полученные данные позволяют заключить, что на интраоперационную кровопотерю влияет не интенсивность процессов коагуляции, антикоагуляции и фибринолиза, но соотношение их активностей.

Для подтверждения данного предположения было использовано построение модели множественной линейной регрессии. Применение метода пошаговой регрессии вперед привело к уравнению (1), согласно которому концентрация комплексов ТАТ имеет отрицательную связь с интраоперационной кровопотерей, а концентрация Д-Д – положительную связь.

$$Y = 121 - 25,5 \text{ ТАТ} + 0,261 \text{ ДД} - 122 \text{ АН} + 5,61 \text{ ДО} \quad (1),$$

где Y – объем интраоперационной кровопотери, ТАТ – концентрация комплексов тромбин–антитромбин, ДД – концентрация Д-Димера, АН – тип анестезиологического пособия (1 – общая анестезия, 2 – регионарная анестезия), ДО – длительность операции. Коэффициент множественной корреляции $R = 0,801$.

Разнонаправленное влияние, которое оказывает активность коагуляции и фибринолиза на уровень интраоперационной кровопотери, является отражением влияния баланса этих двух процессов.

Анализ в группах с различным исходным состоянием эндотелия показал, что объем интраоперационной кровопотери существенно ниже в группе 2 по сравнению с группами 1 и 3 ($p < 0,05$ для обеих групп). Значения данного показателя в группах 1, 2, 3 и 4 равны соответственно 450 (400–600) мл; 250 (200–300) мл; 600 (450–650) мл; 325 (250–500) мл. Сочетание высокой концентрации ФВ, обладающего прокоагулянтными свойствами, и низкого уровня антикоагулянта ТМ (группа 2) обеспечивает, очевидно, более эффективное достижение гемостаза при хирургическом повреждении. Этому способствует также высокая исходная концентрация ингибитора фибринолиза ПАИ-1 (таблица 5) и более высокий исходный тромбоцитарный уровень (таблица 6). В противоположность этому, сочетание высокого уровня экспрессии антикоагулянта ТМ и низкого уровня секреции ФВ (группа 3) приводит к увеличению потери крови в периоперационном периоде при ЭТС, негативное влияние оказывает также исходное снижение количества тромбоцитов (таблица 6).

Согласно полученным результатам, для периоперационной кровопотери значение имеет не столько активность отдельных компонентов системы гемостаза, сколько исходное соотношение между ними: баланс систем плазменного гемостаза, соотношение прокоагулянтной и антикоагулянтной активности эндотелия в сочетании с количеством циркулирующих тромбоцитов (рисунок 5).

Таким образом, результаты проведенного исследования не только устанавливают закономерности влияния исходного состояния на течение послеоперационных гемостазиологических процессов у пациентов, перенесших различные типы крупных хирургических операций и в условиях применения различных фармакологических препаратов, модулирующих реакцию системы гемостаза на хирургическое повреждение, но дают теоретическую основу для повышения эффективности профилактики геморрагий и тромбозов.

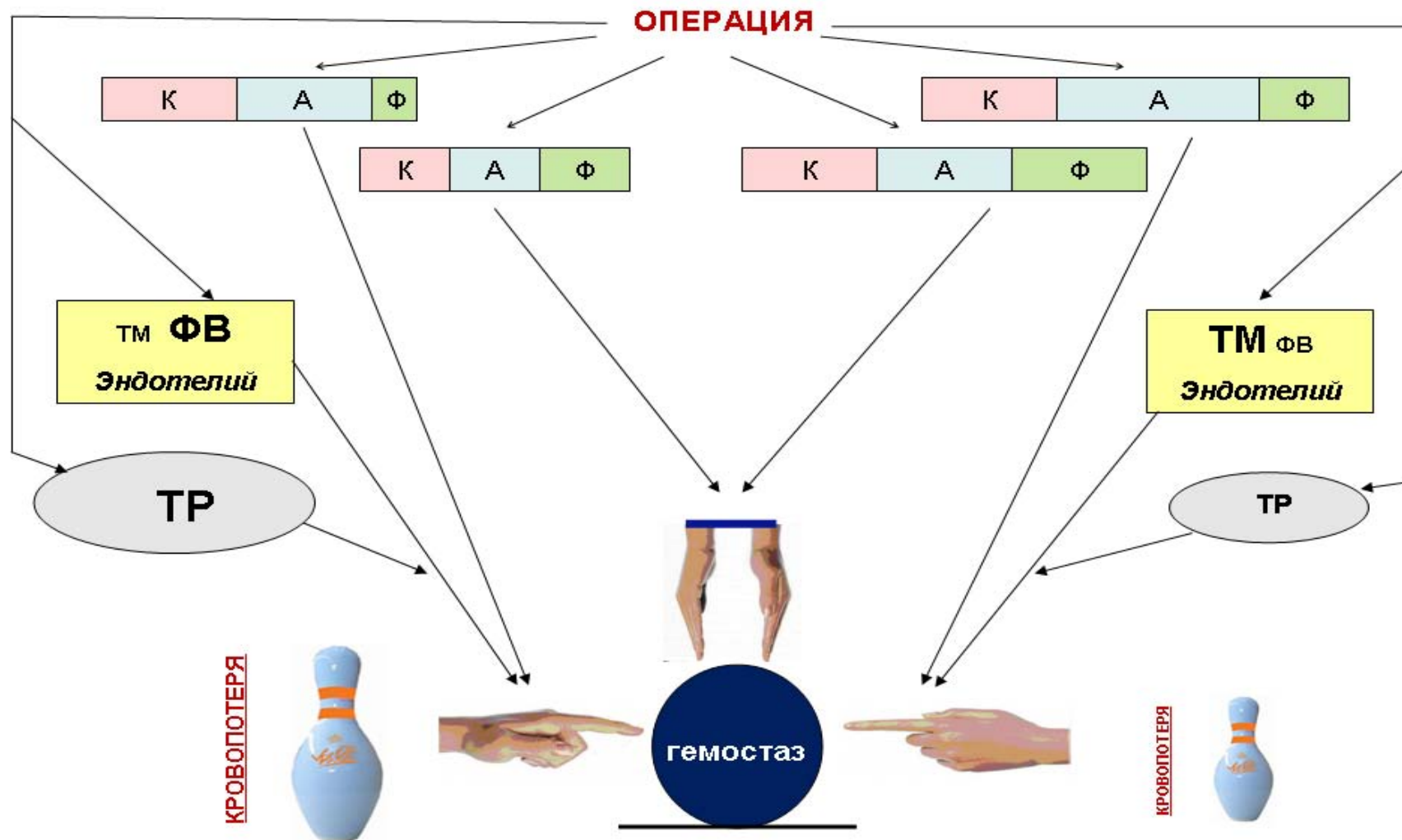


Рисунок 5 – Влияние исходного состояния системы гемостаза на уровень кровопотери при эндопротезировании крупных суставов.
 Примечание: К – коагуляция, А – антикоагуляция, Ф – фибринолиз, ТМ – тромбомодулин, ФВ – фактор Виллебранда, ТР – количество тромбоцитов.

ВЫВОДЫ

1. Стабильность общего коагуляционного потенциала крови имеет место в условиях широкой вариабельности активности всех звеньев системы гемостаза; определены 4 основных типа функционирования плазменного звена: 1) коагуляция, антикоагуляция, фибринолиз в пределах физиологической нормы; 2) коагуляция и антикоагуляция повышены, фибринолиз в норме; 3) коагуляция и антикоагуляция повышены, фибринолиз снижен; 4) активность коагуляции, антикоагуляции и фибринолиза повышены.

2. В пожилом возрасте наблюдаются разнонаправленные изменения в функционировании отдельных звеньев гемостаза: повышается прокоагулянтная (фактор фон Виллебранда), и антикоагулянтная (тромбомодулин) активность эндотелия; усиливается активность контактного пути свертывания, фибринообразование и фибринолиз, снижается скорость внешнего пути свертывания, антикоагулянтный (антитромбин III) и фибринолитический (плазминоген) потенциалы плазмы, количество циркулирующих тромбоцитов.

3. Возрастные изменения системы гемостаза имеют особенности, связанные с полом: после 50 лет у мужчин по сравнению с женщинами более низок антикоагулянтный и литический потенциал (ниже концентрация антитромбина III и Протеина С, выше активность антигепаринового 4 тромбоцитарного фактора, ниже фибринолитическая активность крови).

4. Гемокоагуляционная реакция на хирургическую травму в раннем послеоперационном периоде (1–3 сутки) зависит от исходной функциональной активности плазменного гемостаза: исходное усиление свертывания, противосвертывания, фибринолиза обуславливает большую интенсивность коагуляции и лизиса; повышение коагуляции и антикоагуляции на фоне снижения фибринолитического потенциала (усиление активности ингибитора активатора плазминогена 1 типа) – меньшую интенсивность свертывания и фибринолиза; исходное повышение коагуляции и антикоагуляции на фоне нормального уровня фибринолиза – более выраженное снижение естественных антикоагулянтов антитромбина III и протеина С.

5. Исходное состояние эндотелия определяет характер его реакции на хирургическое повреждение и длительность послеоперационного воспаления, оказывает существенное влияние на исходную активность коагуляции и фибринолиза, принимает участие в регуляции антикоагулянтной системы, количества циркулирующих тромбоцитов и их активности.

6. Исходная активность тромбоцитов определяет характер их реакции (высвобождение α -гранул) при хирургическом повреждении, влияет на собственное количество в циркуляции, уровень коагуляции и фибринолиза, функциональную активность

эндотелия (секреция фактора фон Виллебранда, экспрессия тромбомодулина) и выраженность воспалительной реакции.

7. Активность фибринолитической системы в раннем послеоперационном периоде зависит от своего исходного уровня, эта зависимость сохраняется при использовании фармакологического ингибитора фибринолиза, усиливающего потребление плазминогена и снижающего потребление ингибитора активатора плазминогена 1 типа.

8. Фармакологическое блокирование тромбина дабигатраном, снижая потребление естественных антикоагулянтов антитромбина III и протеина C, не изменяет характер зависимости реакции системы гемостаза на хирургическое повреждение от ее исходного состояния.

9. Несмотря на различия в динамике гемокоагуляционных процессов при различных типах хирургического повреждения (при эндопротезировании тазобедренного сустава интенсивнее коагуляция и фибринолиз по окончании операции, после эндопротезирования коленного сустава выше активность свертывания и лизиса с 1 по 7 сутки) зависимость ответной реакции системы гемостаза от своего исходного состояния отчетливо выражена.

10. Уровень кровопотери при эндопротезировании крупных суставов зависит от исходного баланса активностей коагуляционной и фибринолитической систем, а также от соотношения прокоагулянтной (секреция фактора фон Виллебранда) и антикоагулянтной (экспрессия тромбомодулина) функциональной активности эндотелия.

Практические рекомендации

На основании выявленного у лиц старше 70 лет повышенного риска нарушения баланса коагуляционного, антикоагулянтного и фибринолитического процессов, данным пациентам рекомендуется периоперационный мониторинг системы гемостаза.

У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного и коленного сустава, целесообразно применение различных схем профилактики тромбоэмболических осложнений, исходя из различий в динамике послеоперационных гемокоагуляционных процессов.

При прогнозировании риска геморрагических осложнений при эндопротезировании крупных суставов необходимо учитывать соотношение исходной коагуляционной и фибринолитической активности.

С целью исключения критического снижения литического потенциала системы гемостаза при профилактическом ингибировании фибринолиза транексамовой кислотой, рекомендуется проведение предоперационного контроля фибринолитической системы.

Учитывая наличие существенной вариабельности в выраженности гемокоагуляционных реакций после эндопротезирования крупных суставов, с целью

повышения эффективности антитромботической профилактики целесообразно послеоперационное мониторирование гиперкоагуляционного состояния крови.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ «ФГБУ УНИИТО им В.Д. Чаклина» Минздрава России и является фрагментом комплексной темы «Изучение функционального состояния и механизмов компенсации гемостатического потенциала крови при травме». Работа поддержана Программой фундаментальных исследований УрО РАН (ИИФ УрО РАН) №12-П-4-1020 «Исследование механизмов иммунологической регуляции функций в норме и при патологии».

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК РФ

1. Вклад коагуляционного, фибринолитического и антикоагулянтного звеньев плазменного гемостаза в формирование протромботического статуса при крупных ортопедических операциях / *И.П. Антропова*, А.В. Осипенко, Е.В. Рейно, В.Н. Бабушкин // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2009. – № 2 (25). – С.93-94. (РИНЦ – 0,054)
2. *Антропова И.П.* Особенности реакции системы гемостаза на крупное ортопедическое хирургическое вмешательство / И.П. Антропова, Б.Г. Юшков // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2010. – № 4. – С.52-56. (РИНЦ – 0,054)
3. Молекулярные маркеры системы гемостаза после эндопротезирования крупных суставов на фоне антитромботической профилактики низкомолекулярным гепарином / *И.П. Антропова*, А.В.Осипенко, Е.В. Рейно, В.Н. Бабушкин // Гений ортопедии. – 2010. – № 3. – С.120-124. (РИНЦ=0,115)
4. Особенности изменений в системе гемокоагуляции при эндопротезировании тазобедренного сустава / Е.В. Рейно, *И.П. Антропова*, Н.Л. Кузнецова, А.И. Реутов // Политравма. – 2010. – № 2. – С.43-51. (РИНЦ=0,087)
5. Система прогнозирования течения травматической болезни и развития осложнений при травме таза / И.Л. Шлыков, Н.Л. Кузнецова, Е.Б. Трифонова, Э.Б. Макарова, *И.П. Антропова* // Медицинская наука и образование Урала. – 2010. – № 3. – С.155-157. (РИНЦ=0,036)
6. *Антропова И.П.* Влияние метода анестезии на маркеры гемостаза при эндопротезировании тазобедренного сустава на фоне профилактики низкомолекулярным гепарином / И.П. Антропова, Б.Г. Юшков // Бюллетень Восточно-Сибирского научного Центра СО РАМН. – 2011. – № 4 (80). – Ч.1. – С.23-24. (РИНЦ=0,107)
7. *Антропова И.П.* Показатели системы гемостаза и кровопотеря при эндопротезировании тазобедренного сустава / И.П. Антропова, Б.Г. Юшков // Бюллетень Восточно-Сибирского научного Центра СО РАМН. – 2011. – № 4 (80). – Ч.1. – С.11-15. (РИНЦ=0,107)
8. Опыт использования дабигатрана при эндопротезировании коленного сустава / Е.В. Рейно, Т.А. Жирова, Н.Л. Кузнецова, *И.П. Антропова* // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2011. – № 3. – С.54-58. (РИНЦ=0,505)
9. Система гемостаза после эндопротезирования коленного сустава при антитромботической профилактике прямым ингибитором тромбина дабигатраном / И.П. Антропова, И.Л. Шлыков, Н.Л. Кузнецова // Гений ортопедии. – 2011. – № 4. – С.95-100. (РИНЦ=0,115)

10. *Антропова И.П.* Взаимосвязь между функционированием системы гемостаза и кровопотерей при реконструктивных операциях на тазобедренном суставе / И.П. Антропова, Б.Г. Юшков, В.Н. Бабушкин // Гематология и трансфузиология. – 2012. – № 1. – С.13-18. (РИНЦ=0,303)

11. *Антропова И.П.* Возрастные особенности гемокоагуляционных изменений при эндопротезировании тазобедренного или коленного сустава / И.П. Антропова, Б.Г. Юшков, Е.В. Рейно // Гений ортопедии. – 2012. – № 3. – С.77-79. (РИНЦ=0,115)

12. *Антропова И.П.* Зависимость между гемостазом после эндопротезирования крупных суставов у людей и исходной гемокоагуляционной активностью крови / И.П. Антропова, Б.Г. Юшков // Рос. физиологический журнал им. И.М.Сеченова. – 2012. – Т.98, № 3. – С.424-432. (РИНЦ=0,427)

13. *Антропова И.П.* Изучение активности коагуляционного, фибринолитического и антикоагулянтного звеньев плазменного гемостаза у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями крупных суставов / И.П. Антропова, Б.Г. Юшков // Бюлл. экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – Т.153, № 4. – С.495-498. (РИНЦ=0,408)

14. Гемостазиологическая оценка степени тяжести состояния пациента с травмой таза / И.Л. Шлыков, Н.Л. Кузнецова, Е.Б. Трифонова, *И.П. Антропова*, А.Н. Вараксин // Политравма. – 2012. – № 1. – С.54-58. (РИНЦ=0,087)

15. Рейно Е.В. Прогнозирование нарушений гемостатического гомеостаза перед эндопротезированием тазобедренного сустава / Е.В. Рейно, Н.Л. Кузнецова, *И.П. Антропова* // Гений ортопедии. – 2012. – № 3. – С.74-76. (РИНЦ=0,115)

Публикации в зарубежных изданиях

16. Effect of Preoperative Activation Hemostasis on the Dynamics of Coagulation and Fibrinolysis Post Large Joint Arthroplasty / *I.P. Antropova*, B.G. Yushkov, I.L. Shlykov, A.N. Varaksin // Int. J. Biomedicine. – 2012. – № 2 (3). – P.186-191.

17. *Antropova I.P.* Effect of Age on the Hemostatic Function in Patients with Degenerative Diseases of the Large Joints / I.P. Antropova, B.G. Yushkov, I.L. Shlykov // Inter. J. BioMedicine. – 2013. – № 3(2). – P.90-93.

18. Blood Coagulation at Major Orthopaedic Surgery / *I.P. Antropova*, E.V. Reino, B.G. Yushkov, I.L. Shlykov, A.N.Varaksin // J.Blood Disorders Transf. – 2013. – Vol.5. – Issue 1.– 4 с. <http://dx.doi.org/10.4172/2155-9864.1000178>

Публикации в других изданиях

19. *Антропова И.П.* Оценка активации плазменного гемостаза после эндопротезирования / И.П. Антропова, Е.В. Рейно, А.В. Осипенко // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 10. – С.37.

20. Достижения и перспективы развития лабораторной службы Уральского НИИ травматологии и ортопедии им. В.Д.Чаклина / А.И. Реутов, А.В. Осипенко, Е.Б. Трифонова, Э.Б. Макарова, *И.П. Антропова* // Высокие технологии в травматологии и ортопедии: организация, диагностика, лечение, реабилитация, образование: материалы 1-го съезда травматологов-ортопедов Урал. федерал. округа (Екатеринбург, 1-3 июня 2005 г.). – Екатеринбург, 2005. – С.53-55.

21. Реутов А.И. Особенности активации системы гемостаза после эндопротезирования крупных суставов на фоне терапии клексаном / А.И. Реутов, *И.П. Антропова*, Е.В. Рейно // Высокие технологии в травматологии и ортопедии: организация, диагностика, лечение, реабилитация, образование: материалы 1-го съезда травматологов-ортопедов Урал. федерал. округа (Екатеринбург, 1-3 июня 2005 г.). – Екатеринбург, 2005. – С.258-260.

22. *Антропова И.П.* Гемокоагуляционные показатели на фоне антитромботической профилактики клексаном у пациентов после эндопротезирования крупных суставов / И.П. Антропова, Е.В. Рейно, А.В. Осипенко // Медико-биологические аспекты

- мультифакториальной патологии: материалы Рос. науч. конф. с международ. участием: в 2 т. – Курск, 2006. – Т.2. – С.142-145.
23. *Антропова И.П.* Плазменный гемостаз при эндопротезировании крупных суставов на фоне антитромботической профилактики клексаном / И.П. Антропова, Е.В. Рейно, А.В. Осипенко // Травматология и ортопедия XXI века: сб. тез. докл. 8 съезда травматологов-ортопедов России (г. Самара, 6-8 июня 2006 г.): в 2-х томах. – Самара, 2006. – Т.1. – С.126.
24. *Антропова И.П.* Плазменный гемостаз у пациентов среднего и пожилого возраста при эндопротезировании тазобедренного сустава / И.П. Антропова, Е.В. Рейно // Современные технологии в травматологии и ортопедии: тез. 3-го Междунар. Конгресса (25-27 окт. 2006). – М., 2006. – С.102.
25. Рейно Е.В. Динамика коагуляционных показателей у пациентов после эндопротезирования коленного сустава / Е.В. Рейно, М.Н. Полляк, *И.П. Антропова* // Ортопедия сегодня: сб. науч. тр. – Нижний Новгород, 2006. – С.96-97.
26. Современные технологии и направления лабораторной диагностики в Уральском НИИ травматологии и ортопедии им. В.Д. Чаклина / А.И. Реутов, А.В. Осипенко, Е.Б. Трифонова, Э.Б. Макарова, *И.П. Антропова*, Н.С. Петрович // Научно-исследовательская работа Уральского НИИ травматологии и ортопедии им. В.Д. Чаклина, 2001-2005: сб. ст. – Екатеринбург, 2006. – С.88-99.
27. Гемокоагуляционная активность при пролонгированной профилактике тромбэмболических осложнений после эндопротезирования крупных суставов / *И.П. Антропова*, А.И. Реутов, А.В. Осипенко, Е.В. Рейно // Современные проблемы травматологии и ортопедии: сб. тез. 3-ей науч.-образоват. конф. травматологов и ортопедов ФМБА России (25-26 окт. 2007 г.). – М., 2007. – С.7.
28. Динамика тромбинемии на фоне антикоагулянтной терапии низкомолекулярным гепарином при эндопротезировании крупных суставов / *И.П. Антропова*, А.И. Реутов, А.В. Осипенко, Е.В. Рейно // Травматология және ортопедия. – 2007. – Т.1, № 2 (12): Актуальные вопросы травматологии и ортопедии на современном этапе: материалы междунар. науч.-практ. конф. (1-2 нояб. 2007 г., г. Алматы). – С.26.
29. Плазменный гемостаз у пациентов после эндопротезирования крупных суставов на фоне антитромботической профилактики клексаном / *И.П. Антропова*, А.И. Реутов, А.В. Осипенко, Е.В. Рейно // Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии: материалы 3-й Всерос. науч. конф. с междунар. участием (Москва, 1-3 февр. 2007 г.). – М., 2007. – С.15-16.
30. Динамика маркеров гемокоагуляции при эндопротезировании крупных суставов на фоне пролонгированного применения эноксапарина / *И.П. Антропова*, А.И. Реутов, А.В. Осипенко, Е.В. Рейно // Остеосинтез и эндопротезирование: материалы междунар. Пироговской науч.-практ. конф. (15-16 мая 2008 г.). – М., 2008. – С.8-9.
31. Молекулярные маркеры активации гемостаза после эндопротезирования крупных суставов на фоне внтитромботической профилактики низкомолекулярным гепарином / *И.П. Антропова*, А.В. Осипенко, Е.В. Рейно, В.Н. Бабушкин, С.В. Елфимов // Материалы II съезда травматологов-ортопедов Уральского федерального округа. – Курган, 2008. – С.126-127.
32. Особенности гемокоагуляционных изменений в зависимости от тяжести течения послеоперационного периода при эндопротезировании тазобедренных суставов / Е.В. Рейно, А.И. Реутов, А.В. Осипенко, *И.П. Антропова* // Материалы II съезда травматологов-ортопедов Уральского федерального округа. – Курган, 2008. – С.221-222.
33. *Антропова И.П.* Вариабельность антикоагулянтного действия малых фиксированных доз варфарина при эндопротезировании крупных суставов / *И.П. Антропова*, А.В. Осипенко, Е.В. Рейно // Российский конгресс ASAMI: материалы конгресса (16-17 дек. 2009). – Курган, 2009. – С.19-20.

34. *Антропова И.П.* Гиперкоагуляционный синдром при крупных ортопедических операциях // Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии: материалы 4-й конф. с междунар. участием (4-6 февр. 2009 г.). – М., 2009. – С.22-23.

35. *Антропова И.П.* Показатели коагуляции и тромбоз глубоких вен у пациентов с несращениями бедра и костей голени на фоне иммобилизационного остеопороза / *И.П. Антропова, О.А. Кузнецова* // Хирургия повреждений и их последствий: науч.-практ. конф. – Екатеринбург, 2009. – С.41-43.

36. Способ оценки выраженности тромбинемии у пациентов после эндопротезирования крупных суставов / *И.П. Антропова, А.Н. Вараксин, А.В. Осипенко, Е.В. Рейно* // Вестн. травматологии и ортопедии им. В.Д. Чаклина. – 2009. – № 1. – С.35-37.

37. *Антропова И.П.* Использование молекулярных маркеров системы гемостаза в оценке гиперкоагуляционного синдрома при крупных ортопедических операциях // Вестник гематологии. – 2010. – Т.VI, № 3. – С.6-7.

38. Использование дабигатрана для профилактики тромбоэмболических осложнений после эндопротезирования коленных суставов / *Е.В. Рейно, И.П. Антропова, И.Л. Шлыков, Н.Л. Кузнецова* // Вестник травматологии и ортопедии им. В.Д. Чаклина. – 2010. – № 3. – С.66-70.

39. Использование прямого ингибитора тромбина для коррекции гиперкоагуляционного синдрома после эндопротезирования крупных суставов / *И.П. Антропова, Е.В. Рейно, И.Л. Шлыков, Н.Л. Кузнецова* // Сборник тезисов IX Съезда травматологов-ортопедов (г.Саратов, 15-17 сент. 2010). – Саратов, 2010. – Т.1. - С.308-309.

40. Особенности лабораторных параметров у пациентов с переломами костей таза различной степени тяжести / *И.Л. Шлыков, Е.Б. Трифонова, Э.Б. Макарова, И.П. Антропова, А.В. Рунков, Н.Л. Кузнецова, К.К. Стэльмах* // Илизаровские чтения: материалы Всерос. науч.-практ. конф. – Курган, 2010. – С.399-400.

41. Оценка тяжести состояния пациента при травме таза / *И.Л. Шлыков, Н.Л. Кузнецова, Е.Б. Трифонова, И.П. Антропова* // Вестник Всероссийской гильдии протезистов-ортопедов. – 2010. – № 3 (41), спец. вып.: Человек и его здоровье: тез. XV Рос. нац. конгресса (27-29.10.2010, Санкт-Петербург).– С.63.

42. Рейно Е.В. Использование малых доз варфарина для профилактики тромбоэмболических осложнений при эндопротезировании крупных суставов / *Е.В. Рейно, И.П. Антропова, А.В. Осипенко* // Современные технологии в травматологии и ортопедии: материалы юбилейной научной конференции (22-23 апр. 2010 г.). – СПб., 2010. – С.186.

43. Трифонова Е.Б, Лабораторные исследования / *Е.Б. Трифонова, Э.Б. Макарова, И.П. Антропова* // Диагностика при травмах костей таза и вертлужной впадины / *И.Л. Шлыков, Н.Л. Кузнецова.* – Екатеринбург, 2010. – С.26-30.

44. Трифонова Е.Б. Лабораторный метод оценки тяжести состояния пациента с травмой таза / *Е.Б. Трифонова, И.П.Антропова, Э.Б. Макарова* // Диагностика при травмах костей таза и вертлужной впадины / *И.Л. Шлыков, Н.Л. Кузнецова.* – Екатеринбург, 2010. – С.42-61.

45. *Антропова И.П.* Особенности реакции системы гемостаза на эндопротезирование крупных суставов у пациентов с различным исходным типом гемокоагуляционной активности / *И.П. Антропова, Б.Г. Юшков* // Вестник травматологии и ортопедии Урала. – 2011. – № 1-2 (4). – С.83-90.

46. *Антропова И.П.* Плазменный гемостаз после эндопротезирования крупных суставов у пациентов с различной исходной гемокоагуляционной активностью / *И.П. Антропова, Юшков Б.Г.* // Илизаровские чтения: материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием, посв. 90-летию со дня рождения акад. Г.А. Илизарова, 60-летию метода Илизарова, 40-летию РНЦ «ВТО» (8-10 июня 2011 г.). – Курган, 2011. – С.300-301.

47. *Антропова И.П.* Система гемостаза на фоне профилактики прямым ингибитором тромбина дабигатраном при эндопротезировании коленного сустава / И.П. Антропова, И.Л. Шлыков, Н.Л. Кузнецова // Илизаровские чтения: материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием, посв. 90-летию со дня рождения акад. Г.А. Илизарова, 60-летию метода Илизарова, 40-летию РНЦ «ВТО» (8-10 июня 2011 г.). – Курган, 2011. – С.301-302.

48. Диагностический алгоритм как управляемый фактор снижения уровня ошибок в лечении пациентов с травмой таза / И.Л. Шлыков, Н.Л. Кузнецова, *И.П. Антропова*, Е.Б. Трифонова // Илизаровские чтения: материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием, посв. 90-летию со дня рождения акад. Г.А. Илизарова, 60-летию метода Илизарова, 40-летию РНЦ «ВТО» (8-10 июня 2011 г.). – Курган, 2011. – С.287-288.

49. Использование прямого ингибитора тромбина дабигатрана для профилактики тромбоэмболических осложнений при эндопротезировании коленного сустава / *И.П. Антропова*, Е.В. Рейно, И.Л. Шлыков, Н.Л. Кузнецова // Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии: материалы 5-й Всерос. конф. с междунар. участием (Москва, 3-5 февр. 2011 г.). – М., 2011. – С.29-30.

50. Состояние системы гемостаза у пациентов с повреждениями таза различной степени тяжести / И.Л. Шлыков, Н.Л. Кузнецова, *И.П. Антропова*, Е.Б. Трифонова // Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии: материалы 5-й Всерос. конф. с междунар. участием (Москва, 3-5 февр. 2011 г.). – М., 2011. – С.571-572.

51. Стратегия антикоагулянтной профилактики тромбоэмболических осложнений при эндопротезировании коленного сустава / Е.В. Рейно, Н.Л. Кузнецова, Т.А. Жирова, *И.П. Антропова* // Чаплинские чтения: материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Екатеринбург, 2011. – С.109-111.

52. *Антропова И.П.* Зависимость модифицированной транексамовой кислотой активности фибринолиза от исходного уровня плазминогена при эндопротезировании крупных суставов / И.П. Антропова, Б.Г. Юшков, В.Н. Бабушкин // Вестник гематологии. – 2012. – Т. VIII, № 4. – С.52-53.

53. *Антропова И.П.* Оценка влияния ингибирования плазминогена при эндопротезировании тазобедренного сустава на послеоперационную динамику показателей гемостаза / И.П. Антропова, Б.Г. Юшков, В.Н. Бабушкин // Вестник гематологии. – 2012. – Т. VIII, № 4. – С.51-52.

54. *Антропова И.П.* Влияние исходной активности тромбинообразования на реакцию системы гемостаза при реконструктивных операциях на крупных суставах / И.П. Антропова, Б.Г. Юшков // Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии: материалы 6-й Всерос. конф. с междунар. участием (Москва, 31 янв.–2 февр. 2013 г.). – М., 2013. – С.23-24.

55. *Антропова И.П.* Влияние тотальной артропластики тазобедренного сустава на динамику формирования коагуляционного потенциала крови / И.П. Антропова, Е.В. Рейно // Вестник травматологии и ортопедии Урала. – 2013. – № 1-2. – С.59-64.

56. *Антропова И.П.* Влияние транексамовой кислоты на функционирование системы фибринолиза при реконструктивных операциях на крупных суставах / И.П. Антропова, Т.А. Жирова, В.Н. Бабушкин // Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии: материалы 6-й Всерос. конф. с междунар. участием (Москва, 31 янв.–2 февр. 2013 г.). – М., 2013. – С.25-26.

57. *Антропова И.П.* Коагуляционный потенциал крови при крупной ортопедической операции / И.П. Антропова, Е.В. Рейно // Вестник гематологии: науч.-практ. журн. – 2013. – Т. IX, № 4. – С.44-45.

58. *Антропова И.П.* Роль функционального состояния тромбоцитов в реакции на хирургическое повреждение / И.П. Антропова, Юшков Б.Г. // 1 национальный Конгресс по регенеративной медицине (Москва, 4-6 дек. 2013): материалы Конгресса. – М., 2013. – С.17.

59. *Антропова И.П.* Сравнение динамики формирования коагуляционного потенциала крови при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов / И.П. Антропова, Е.В. Рейно // Вестник травматологии и ортопедии Урала: материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием (10-12 окт. 2013, г.Екатеринбург). – Екатеринбург, 2013. – № 3-4. – С.50-51.

60. *Antropova I.* Blood coagulation at major orthopedic surgery // J. Blood Disord.Transfus.: int. Conference, 23-25 Sept. – Raleigh, 2013. – Vol.4. – Issue 5. – P.87.

61. Елфимов С.В. Особенности динамики системы гемостаза у больных с гетеротопической оссификацией после эндопротезирования тазобедренного сустава / С.В. Елфимов, И.П. Антропова // Вестник травматологии и ортопедии Урала: материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием (10-12 окт. 2013, г.Екатеринбург). – Екатеринбург, 2013. – № 3-4. – С.68-69.

62. Оценка состояния системы гемостатического гомеостаза у пациентов с травмой позвоночника / И.П. Антропова, Е.В. Плахин, Ю.В. Химич, Е.А. Зубков // Вестник травматологии и ортопедии Урала. – 2013. – № 1-2. – С.18-24.

63. Юшков Б.Г. Различные типы реакций системы гемостаза на крупное ортопедическое хирургическое вмешательство / Б.Г. Юшков, И.П. Антропова // XXII съезд физиологического общества имени И.П.Павлова: тез. докл. (16-20 сент. 2013 г., г.Волгоград). – М.; Волгоград, 2013. – С.613.

Патент на изобретение

1. Патент 2423697 Российская Федерация, МПК G 01 N 33/48, G 01 N 33/53. Способ выявления тромбинемии при эндопротезировании крупных суставов / И.П. Антропова, А.Н. Варакин, А.В. Осипенко, Е.В. Рейно, С.В. Елфимов; Научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им.В.Д.Чаклина Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи». – № 2009136825/15; заявл.05.10.2009; опубл.10.07.2011, Бюл.№ 19. – 6 с.

Список сокращений

4ТФ – 4 тромбоцитарный фактор
 АТШ – антитромбин Ш
 β- ТГ – бета– тромбоглобулин
 АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время свертывания
 Д-Д – Д-Димер
 ИФА – иммуноферментный анализ
 НМГ – низкомолекулярный гепарин
 ПАИ-1 – ингибитор активатора плазминогена 1–го типа
 ПВ – протромбиновое время свертывания
 ПГ – плазминоген
 ПрС – протеин С
 РФМК – растворимые фибрин–мономерные комплексы
 СРБ – С – реактивный белок
 ТАТ – комплексы тромбин – антитромбин Ш
 ТВ – тромбиновое время свертывания
 ТЕК – транексамовая кислота
 ТМ – тромбомодулин
 ФВ – фактор фон Виллебранда
 ФГ – фибриноген
 ЭКС – эндопротезирование коленного сустава
 ЭТС – эндопротезирование тазобедренного сустава
 R, K, Ang, MA, G, CI, Ly30, – показатели тромбоэластографии
 Med(IQR) – медиана (интерквартильный размах)

АНТРОПОВА ИРИНА ПЕТРОВНА

**РОЛЬ ИСХОДНОГО ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ
ГЕМОСТАЗА В РЕАКЦИИ НА СТАНДАРТНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ
(ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ КРУПНЫХ СУСТАВОВ)**

03.03.01 – физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора биологических наук