

**Влияние способа оперативного вмешательства  
на гемостазиологические показатели  
при удлинении нижних конечностей**

**А.М. Аранович, Е.В. Трофимова, С.Л. Сашенков**

***The influence of surgical intervention technique  
on hemostasiologic measurements for lower limb lengthening***

**A.M. Aranovich, Y.V. Trofimova, S.L. Sashenkov**

Федеральное государственное учреждение науки

«Российский научный центр "Восстановительная травматология и ортопедия" им. академика Г. А. Илизарова Росздрава», г. Курган  
(генеральный директор — заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор В.И. Шевцов)

Приводятся результаты исследования системы гемостаза 48 пациентов при монолокальном двустороннем остеосинтезе (МДО) и биллокальном одностороннем остеосинтезе (БОО), применяемых при удлинении нижних конечностей. Выявлено, что МДО и БОО не вызывают грубых нарушений системы гемостаза, поскольку скрининговые тесты (длительность кровотечения), физиологические антикоагулянты и количество плазминогена статистически значимо не изменяются в процессе лечения. Однако более выраженные изменения при исследовании тромбоцитарного, коагуляционного гемостаза, активации внутрисосудистого свертывания крови наблюдаются при двустороннем оперативном вмешательстве.

Ключевые слова: удлинение, дистракционный остеосинтез, тромбоциты, агрегация, коагуляционный гемостаз.

The results of studying the hemostasis system are demonstrated in the work for 48 patients treated by monolocal bilateral osteosynthesis (MBO) and bilocal monolateral osteosynthesis (BMO) used for lengthening of lower limbs. It was revealed that neither MBO nor BMO caused gross violations of the hemostasis system because screening tests (bleeding duration), physiologic anticoagulants and plasminogen amount didn't have statistically significant changes during treatment. However, more marked changes in the studied thrombocytic, coagulation hemostasis, activation of blood intravascular coagulation were observed for bilateral surgical intervention.

Keywords: lengthening, distraction osteosynthesis, thrombocytes, aggregation, coagulation hemostasis.

ВВЕДЕНИЕ

Широкое внедрение в практику метода компрессионно-дистракционного остеосинтеза, разработанного Г.А. Илизаровым, сделало удлинение конечностей одним из наиболее распространенных видов ортопедической помощи. Конструктивные особенности аппарата Илизарова создают благоприятные биологические и механические условия для регенерации кости и мягких тканей, дают возможность разрабатывать высокоэффективные методики лечения ортопедической патологии, используемые при удлинении конечностей [9, 10]. Однако, выбирая ту или иную методику оперативного вмешательства, необходимо учитывать степень повреждающего воздействия на организм.

В этой связи клинические лабораторные исследования представляют широкие возможности, исходя из присущей им достоверности, доступности, а также способности иллюстрировать направленность происходящих в организме процессов. Особенности построения системы свертывания крови, активное участие в ее регуляции циркулирующих и фиксированных клеток, тесное взаимовлияние на другие системы организма оправдывают обязательность вклю-

чения тестирования гемокоагуляции для оценки состояния пациентов и контроля течения репаративного процесса при дистракционном остеосинтезе [2-4, 13-15].

Кровь, интегрируя функции организма, медленно реагирует на любое воздействие извне, изменяя свое агрегатное состояние, это означает, что процессы, изменения и патология в одной из систем, безусловно, отразятся на активности гемокоагуляции и наоборот – патология свертывания крови обязательно скажется на функционировании других звеньев гомеостаза [3].

Учитывая тот факт, что основные гемокоагуляционные компоненты более доступны для исследования, чем многие показатели других систем организма, оказывающих на гемостаз и испытывающих его влияние, их можно использовать как способ ориентировочной оценки степени тяжести оперативного вмешательства при различных способах лечения методом чрескостного остеосинтеза [7].

Цель настоящей работы – оценить динамику показателей системы гемостаза при удлинении нижних конечностей в зависимости от способа оперативного вмешательства.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу работы положен анализ исследований 48 соматически здоровых пациентов, находившихся на лечении в РНЦ «ВТО» по поводу субъективно недостаточного роста с целью его увеличения. Монолокальный остеосинтез на двух голених (монолокальный двусторонний, МДО) был осуществлен у 36 пациентов, билочкальный остеосинтез на одной голени (билочкальный односторонний, БОО) – у 12. Учитывая одинаковое количество мужчин и женщин в данных группах, изучали влияние методики оперативного вмешательства на показатели системы гемостаза при чрескостном дистракционном остеосинтезе.

Исследование крови проводили при поступлении пациента в клинику, на 3-5-е сутки после операции, на 10-14-е сутки дистракции, в конце дистракции и через месяц после начала фиксации.

Использовались следующие методы исследования системы гемостаза:

1. Тромбоцитарный гемостаз: определение длительности кровотечения (по Шитиковой), подсчет количества тромбоцитов в крови фазово-контрастным методом, исследование агрегационной функции тромбоцитов (в качестве индуктора агрегации использовали аденозиндифосфат (АДФ) в конечной концентрации 0,5 мкМ и 5 мкМ, адреналин – 5 мкМ, коллаген – 2 мг/мл, ристомидин 1,5 мг/мл, а также оценивали спонтанную агрегацию) и определение фактора Виллебранда осуществляли на автоматизированном анализаторе агрегации «Биола-230 LA» (Россия) – классическим по Борну и методом лазерной индикации размеров формирующихся агрегатов.

2. Коагуляционный гемостаз: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ), определение содержания

фибриногена в плазме по Клауссу (коагулометр Start-4 фирмы Roche, Германия).

3. Определение маркеров внутрисудистого свертывания – ортофенантролиновый тест по В.А. Елыкомову и А.П. Момоту (РФМК).

4. Физиологические антикоагулянты: определение активности антитромбина III с использованием хромогенного субстрата (АТ III), скрининг нарушений в системе протеина С.

5. Фибринолитическая система – определение плазминогена с применением хромогенного субстрата.

В работе использовали реактивы фирмы "Roche Diagnostics" (Франция) и "Технология-Стандарт" (Россия).

Пробы венозной крови получали утром натощак из локтевой вены в пластиковые пробирки с антикоагулянтом. Кровь стабилизировали 0,11М цитрата натрия в зависимости от величины гематокрита. Богатую тромбоцитами плазму получали центрифугированием при 1000 об/мин (160 г) в течение 7 мин., бедную – центрифугированием при 3000 об/мин (1400 г) в течение 15 мин. Исследование проводили в течение двух часов от момента взятия крови. Динамику всех показателей в исследуемых группах сравнивали с дооперационными значениями.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием лицензионных статистических пакетов программы STATISTICA for Windows 5.5. Динамику показателей оценивали по критерию Манна-Уитни. Статистические гипотезы считали подтвержденными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Учитывая применение непараметрических методов статистики, результаты представлены в виде медианы и интерквартильных размахов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Количество тромбоцитов до операции при МДО и БОО находилось в пределах физиологической нормы (табл. 1). На третьи - пятые сутки после операции при МДО наблюдалось статистически значимое снижение количества тромбоцитов – на 20 % относительно медиан дооперационных значений. Быстрое уменьшение числа тромбоцитов в крови вследствие оперативного вмешательства вызывает усиление мегакариоцитопоза в костном мозге [3], в результате чего на 10-14-е сутки дистракции при МДО наблюдалось статистически значимое увеличение количества тромбоцитов относительно дооперационных значений, при этом медиана выходила за пределы физиологической нормы. Восстановление показателей происходило к концу периода дистракции. При БОО статистически значимых различий на протяжении всего периода исследования не наблюдалось.

Длительность кровотечения при МДО и БОО не

изменялась в процессе всего периода наблюдения.

Повышение фактора Виллебранда при МДО на третьи-пятые сутки после операции ( $p=0,03$ ), которое сохранялось и на этапе фиксации ( $p=0,04$ ) свидетельствует о более выраженном повреждении эндотелия при двустороннем оперативном вмешательстве, поскольку количество фактора Виллебранда пропорционально интенсивности повреждающего воздействия [1]. При БОО в послеоперационном периоде наблюдалась тенденция к его повышению, не достигающая, однако статистически значимого уровня относительно дооперационных значений.

Медианы значений спонтанной агрегации тромбоцитов при поступлении пациентов в обеих группах были одинаковыми (табл. 1). На третьи - пятые сутки после операции наблюдалось их повышение, причем уровень значимости различий относительно дооперационных значений был выше

при МДО – спонтанная агрегация выросла на 230 %, ( $p < 0,001$ ) при БОО – на 153 %, ( $p < 0,05$ ). В условиях физиологической нормы наблюдается низкая спонтанная, не индуцированная агрегация, которая значительно возрастает при различных состояниях, связанных с повреждением эндотелия сосудов. Интенсивность ее зависит от многих факторов и, как правило, связана с выбросом ТХА<sub>2</sub> – мощного маркера гемостатического потенциала, свидетельствующего о наличии *in vivo* активных тромбоцитов. Восстановление показателей в обеих группах происходило к 10-14-м суткам distraction.

Аналогичным образом происходило повышение 0,5 мкМ АДФ-индуцированной агрегации при МДО –  $p = 0,000002$  на третьи - пятые сутки после операции относительно дооперационных значений. При БОО статистически значимых различий на протяжении всего периода наблюдения выявлено не было. При использовании низких концентраций агонистов определяется тот минимальный их порог, на который реагируют исследуемые тромбоциты. Чем этот порог ниже, тем меньше антиагрегационный потенциал исследуемой плазмы и тем значительнее наклонность тромбоцитов к тромбообразованию, что проявилось при двустороннем оперативном вмешательстве.

5,0 мкМ АДФ-, коллаген- и ристомидин-индуцированная агрегация тромбоцитов при МДО и БОО не изменялись в процессе всего периода наблюдения.

Таким образом, низкие дозы АДФ позволили выявить, в отличие от высоких доз, изменения агрегации в послеоперационном периоде, что подтверждает более высокую диагностическую ценность исследования агрегации к низким дозам индукторов для выявления повышенной агрегации тромбоцитов и согласуется с данными других авторов [6, 8, 11].

Снижение адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов при МДО происходило на

третьи - пятые сутки после операции ( $p < 0,01$ ) и сохранялось до конца периода наблюдения. Статистически значимое снижение адреналин-индуцированной агрегации при БОО было выявлено на 10-14-е сутки distraction, затем к концу distraction показатели восстанавливались. Адреналин является слабым индуктором, поэтому для агрегации тромбоцитов необходима высокая концентрация адреналина, которая намного превышает его физиологические концентрации в кровотоке. Следует отметить, что повышение концентрации адреналина в крови после оперативных вмешательств вызывает снижение количества адренорецепторов в клетках, а значит снижение чувствительности к катехоламинам [11]. Таким образом, снижение чувствительности к катехоламинам более выражено при МДО.

Исследование индекса АПТВ при БОО не выявило статистически значимых различий на протяжении всего периода наблюдения. При МДО наблюдалась хронометрическая гиперкоагуляция в послеоперационном периоде, которая сохранялась и на 10-14-е сутки distraction (табл. 1). Нормокоагуляция восстанавливалась к концу периода distraction. Исследование индекса ПВ и ТВ при МДО и БОО не выявило статистически значимых различий на протяжении всего периода наблюдения.

Повышение фибриногена на третьи - пятые сутки после операции, что связано с острофазовой реакцией на механическое повреждение, при МДО наблюдалось на 89 % (медиана значений), при БОО – на 76 %. На 10-14-е сутки distraction происходило постепенное его снижение в обеих группах, но восстановления показателей не происходило и на этапе фиксации. Причем на этапе фиксации при МДО уровень значимости различий относительно начальных значений был выше –  $p < 0,01$  и  $p < 0,05$  соответственно.

Таблица 1

Гемостазиологические показатели при МДО и БОО

Показатели		До операции	3-5-е сут. после опер.	10-14-е сутки distraction	Конец distraction	Месяц фиксации
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	I	314 (259-378)	253** (216-297)	392** (330-4530)	289 (256-332)	328 (275-381)
	II	287 (275-330)	246 (215-275)	355,0 (270-385)	269 (267-340)	283 (269-297)
Ф. Виллебранда, %	I	57 (43-87)	98* (60-108)	78* (63-101)	69 (65-76)	71* (60-94)
	II	62 (43-89)	76 (68-99)	63 (54-81)	50 (45-61)	63 (54-73)
Спонтан. агрег. отн. ед.	I	0,62 (0,26-0,84)	1,57*** (0,89-2,17)	0,48 (0,37-0,80)	0,86 (0,29-1,50)	0,75 (0,32-1,24)
	II	0,62 (0,50-0,78)	2,05* (0,76-2,96)	0,73 (0,17-1,58)	0,86 (0,42-0,90)	1,28 (0,60-1,44)
0,5 мкМ АДФ индуц., отн. ед.	I	2,41 (1,77-3,09)	3,60*** (2,87-5,38)	2,71 (1,84-4,01)	2,70 (1,57-3,49)	2,60 (1,80-3,36)
	II	1,86 (1,55-2,50)	3,88 (2,40-4,31)	1,89 (1,33-3,37)	2,49 (2,04-3,24)	2,91 (2,72-3,94)
Адреналин-индуц., %	I	68,2 (57,5-80,6)	48,0** (32,6-66,7)	32,4* (16,4-81,9)	30,3* (19,4-61,0)	56,5* (27,8-70,1)
	II	72,8 (57,6-107,0)	51,2 (21,8-68,6)	18,7* (7,81-38,8)	37,3 (23,5-72,6)	66,9 (52,5-89,0)
АПТВ, индекс	I	1,05 (0,98-1,10)	0,94** (0,90-1,00)	0,98* (0,93-1,06)	1,03 (0,99-1,08)	1,05 (1,00-1,11)
	II	0,99 (0,96-1,03)	0,97 (0,90-1,03)	1,03 (0,92-1,05)	1,00 (0,97-1,00)	1,03 (0,99-1,06)
Фибриноген, г/л	I	2,8 (2,5-3,1)	5,3** (4,4-5,8)	4,4** (3,5-5,2)	4,1** (3,7-5,3)	3,9** (3,4-4,7)
	II	2,79 (2,66-3,1)	4,9** (4,4-5,5)	4,2** (3,6-4,4)	4,5** (4,4-4,7)	3,2* (2,9-4,8)
РФМК, мг/100 мл	I	<3,5 (<3,5-<3,5)	16,0** (12-21)	9,0** (6,0-12,0)	6,0** (5,0-11,0)	5,5** (<3,5-10,0)
	II	<3,5 (<3,5-<3,5)	17,0** (6,0-17,0)	4,5** (3,5-6,5)	7,0** (6,0-7,5)	7,5* (<3,5-7,5)
Плазминоген, %	I	81,6 (70,9-99,5)	86,7 (72,0-97,1)	89,8 (79,0-99,0)	74,0 (61,0-87,5)	81,0 (59,5-93,2)
	II	65,0 (57,3-86,0)	80,7 (75,8-83,4)	84,0 (69,8-107,0)	91,0* (85,0-96,0)	77,0 (70,3-89,0)

Примечание: I – МДО (n=36), II – БОО (n =12); \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$  относительно дооперационных значений.

Оперативное вмешательство вызывало активацию внутрисосудистого свертывания крови и на третьи - пятые сутки после операции уровень РФМК отличался от дооперационных значений при МДО и БОО с уровнем значимости  $p=10^{-6}$  (табл. 1). К концу наблюдения восстановления уровня РФМК не происходило в обеих группах по сравнению с дооперационными значениями, однако уровень значимости этих различий был выше, при МДО –  $p<0,01$  относительно предоперационных значений, при БОО –  $p<0,05$ . Сохранение повышенного уровня фибриногена и внутрисосудистой активации процесса свертывания крови объясняется тем, что аппарат внешней фиксации способствует поддержанию асептического воспаления, а также обнажению субэндотелиального слоя

сосудистой стенки, запуская при этом внутренний механизм процесса свертывания крови

Изменение пламиногена при МДО не отличалось от дооперационных значений на протяжении всего периода исследования, при БОО наблюдалось его повышение в конце периода distraction относительно дооперационных значений, что указывало на активацию фибринолитической системы на этом этапе

Исследование активности антитромбина III и скрининга нарушений в системе протеина С не выявили значимого изменения в системе физиологических антикоагулянтов. Таким образом, и МДО, и БОО не вызывают состояний, приводящих к дефициту физиологических антикоагулянтов.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммируя все данные по исследованию системы гемостаза при монолокальном двустороннем остеосинтезе и биллокальном одностороннем остеосинтезе, можно сделать следующее заключение. И МДО, и БОО не вызывают грубых нарушений системы гемостаза, поскольку скрининговые тесты (длительность кровотечения), физиологические антикоагулянты и количество пламиногена статистически значимо не изменяются в процессе лечения. Однако более выраженные изменения наблюдаются при двустороннем оперативном вмешательстве, что проявляется в более существенном значении  $p$  (с позиции влияния на систему гемостаза) при исследовании тромбоцитарного, коагуляционного гемостаза, активации внутрисосудистого свертывания крови. Наложение второго

аппарата внешней фиксации вызывает дополнительную активацию процессов свертывания как по внешнему механизму за счет поступления в кровяное русло тромбопластина, так и по внутреннему за счет контакта с поврежденной поверхностью эндотелия. Таким образом, БОО является предпочтительным для пациентов при удлинении нижних конечностей.

Выявленные закономерности могут иметь значение при планировании оперативных вмешательств у пациентов, имеющих изменения в системе гемостаза, а также при использовании метода чрескостного distractionного остеосинтеза для лечения больных с двухсторонним поражением нижних конечностей.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева, Е. Ю. Состояние тромбоцитарно-эндотелиального гемостаза и липидного обмена у больных с различными клинико-патогенетическими формами стенокардии / Е. Ю. Васильева, З. С. Баркаган // Проблемы физиологии и патологии системы гемостаза: труды проблемной комиссии. – Барнаул, 2000. – С. 231-236.
2. Витковский, Ю. А. Влияние свертывания крови и фибринолиза на содержание субпопуляций лимфоцитов, цитокинов и иммуноглобулинов / Ю. А. Витковский, Б. И. Кузник // Тромбоз, гемостаз и реология. - № 4 (8). – 2001. – С. 21-23.
3. Гаврилов, О. К. Задачи современной коагулологии / О.К. Гаврилов // Гематология и трансфузиология. – 1989. - №6. – С. 3-7.
4. Гланц, Р. М. / Гемостаз и гомеостаз / Р. М. Гланц // Гематология и трансфузиология. – 1989. - № 6. – С. 7-13.
5. Захаров, Ю. М. Лекции по физиологии системы крови / Ю. М. Захаров // Медицинский вестник. – 2003. - № 3. – С. 69-71.
6. Климович, Л. Г. Высвобождение АТФ из плотных гранул и агрегация тромбоцитов у больных после шунтирования. Контроль дезагрегантной терапии / Л. Г. Климович, А. А. Иващенко, И. А. Рудько // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2004. - № 2 (18). - С. 37-45.
7. Клиническая лабораторная аналитика; Частные аналитические технологии в клинической лаборатории / под общ. ред. В. В. Меньщикова. – М.: Лабпресс, 2000. – 384 с.
8. Рязанов, А. С. Состояние агрегации тромбоцитов у больных с гипертрофической кардиомиопатией / А. С. Рязанов, З. А. Габбасов, А. П. Юренев // Терапевтический архив. – 2000. - № 8. – С. 36-38.
9. Шевцов, В. И. Оперативное удлинение нижних конечностей / В. И. Шевцов, А. В. Попков. – М.: Медицина, 1998. – 192 с.
10. Шевцов, В. И. Реабилитация больных хроническим остеомиелитом и костными кистами / В. И. Шевцов, А. И. Лапынин, А. В. Злобин. – Курган: Зауралье, 2003. – 264 с.
11. Ясаманова, А. Н. Внутрисосудистое свертывание крови и антиагрегантная терапия у больных с хронической сосудистой мозговой недостаточностью / А. Н. Ясаманова, М. Ю. Мартынов // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2004. - № 2 (18). - С. 69-76.
12. Ясаманова, А. Н. Тромбоцитарный гемостаз при хронической сосудистой мозговой недостаточности / А. Н. Ясаманова, М. Ю. Мартынов, А. Х. Козаева // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2003. - № 4 (16). - С. 50-55.
13. Jaffe, E. A. Inflammation: basic principles and clinical correlates / E. A. Jaffe [et al.] // New York, 1988. - P. 559-576.
14. Opal, S. M. Phylogenetic and functional relationships between coagulation and the innate immune response / S. M. Opal // Crit. Care Med. – 2000. - Vol. 28. - P. 77-80.
15. Vigo, C. Effect of C-reactive protein on platelet aggregation and membrane stabilization / C. Vigo // Biol. Chem. - 1985. - Vol. 260. - P. 3418-3422.

Рукопись поступила 15.10.06.