

**Коагуляционный гемостаз и форменные элементы крови
больных с посттравматическим остеомиелитом
при лечении методом чрескостного остеосинтеза**

Н.М. Ключин, Л.И. Сбродова, А.В. Злобин

**Coagulation hemostasis and blood count elements of blood
in patients with posttraumatic osteomyelitis for treatment
by transosseous osteosynthesis**

N.M. Kliushin, L.I. Sbrodova, A.V. Zlobin

Федеральное государственное учреждение

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

Работа посвящена изучению динамики изменений в системе свертывания крови и форменных элементов крови у 34 пациентов с посттравматическим остеомиелитом бедра и голени, которым в отделении гнойной ортопедии Центра выполнялись секвестрнекрэктоми и монолокальный компрессионный остеосинтез аппаратом Илизарова. У данных больных выявлены нарушения стационарного состояния свертывающей системы крови и фибринолиза при развитии остеомиелитического процесса, что обуславливалось развитием гиперкоагуляции в результате повышения тромбопластиновой активности крови и количества фибриногена, снижением уровня гепарина, показателей определения признаков диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

Ключевые слова: посттравматический остеомиелит, коагуляционный гемостаз, свертывающая система, фибринолиз, тканевые факторы.

The work deals with studying the dynamics of changes in the system of blood coagulation and blood count elements in 34 patients with posttraumatic osteomyelitis of femur and leg, who at the department of the Center purulent orthopaedics were subjected to sequestrenelectomy and monofocal compression osteosynthesis with the Ilizarov fixator. In these patients the disorders of the stationary state of blood coagulation system and fibrinolysis are revealed during the osteomyelitic process development, that was caused by the development of hypercoagulation as a result of increasing blood thromboplastin activity and fibrinogen amount, by decrease of heparin level, the indices of determinating the signs of blood disseminated intravascular coagulation.

Keywords: posttraumatic osteomyelitis, coagulation hemostasis, coagulation system, fibrinolysis, tissue factors.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема посттравматического остеомиелита является одной из наиболее актуальных в современной травматологии и ортопедии. Однако, несмотря на широкие возможности современной медицины, лечение больных с остеомиелитом длинных трубчатых костей остается наиболее сложной и до конца не решенной проблемой [5, 9]. В связи с чем, при определенных успехах в лечении этого заболевания остаются высокими процент летально-

сти и инвалидности. Противоречивость литературных данных и отсутствие единой теории патогенеза посттравматического остеомиелита требуют дальнейшего изучения этого вопроса.

Цель настоящей работы - выяснение возможных изменений в системе свертывания крови и форменных элементов крови у пациентов с хроническим остеомиелитом при лечении методом чрескостного остеосинтеза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наблюдения за состоянием коагуляционного гемостаза проводились у 34 пациентов с посттравматическим остеомиелитом бедра и голени (до операции, после операции и через 1, 2, 3, 4 месяца), лечившихся в отделении гнойной ортопедии. Больным проведены секвестрнекрэктоми, монолокальный компрессионный остеосинтез аппаратом Илизарова. Контрольную группу составили 8 соматически здоровых людей.

Система коагуляционного гемостаза оценивалась следующими показателями: временем свертывания крови, рекальцификацией плазмы, количеством фибриногена, толерантностью плазмы к гепарину, временем свободного гепарина и тромбина, фибриной (XIII фактор), тромботестом, ретракцией сгустка крови и фибринолитической активностью [2]. Для морфологической идентификации форменных элементов крови использо-

вали большой фотомикроскоп “Opton” (Германия) с аппаратно-программным комплексом “DiaMorph” (Москва). Полученные данные обра-

ботаны статистически с помощью программы Excel 7.0: определяли средние, их ошибку, достоверность и их различий по Стьюденту.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При обследовании пациентов до операции выявлено, что свертывающая и фибринолитическая система крови находились в пределах равновесия, но отмечалась тенденция к гиперкоагуляции (табл. 1).

Так, показатель времени свертывания крови по Ли-Уайту соответствовал $418,64 \pm 27,13$ с; фибринолитическая активность цельной крови по М.А. Котовщиковой и Б.И. Кузнику – $15,43 \pm 4,39$ % (табл. 1). Однако такой синергизм систем не давал права оптимистически относиться к показателям гемостаза у данной группы больных. Поскольку внутри системы регуляции агрегатного состояния крови (РАСК) отмечалось напряжение, о чём свидетельствовали повышенная толерантность плазмы к гепарину – $59,4$ % ($p < 0,01$), укороченное время свободно циркулирующего в крови гепарина до $53,3$ % ($p < 0,01$); содержание фибриногена – $4,57 \pm 0,48$ г/л и снижение его фибринстабилизирующего фактора на $43,5$ % по отношению к контролю. В крови больных определялись признаки диссеминированного внутрисосудистого свертыва-

ния крови (ДВС – синдрома) – высокая степень тромботеста (VI–VII), где фибриновая сеточка образовывалась довольно быстро, что указывало на высокую концентрацию тромбопластина в плазме; снижение гематокрита плазмы на $7,8$ % и степени ретракции кровяного сгустка на $11,1$ %. Все вышеприведенные факты указывали на готовность свертывающей активности крови к усилению в связи с увеличением тромбопластинового и угнетением антигепаринового потенциалов.

После операции у обследованных больных по отношению к дооперационному значению удлинилось время свертывания крови на $19,5$ % и тромбина – на $25,3$ %; повысились циркулирующий в крови свободный гепарин на $145,8$ % ($p < 0,05$), ретракция сгустка крови на 9 % и на 12 % – фибриназа; понизилось содержание фибриногена на $21,5$ %, тромбопластиновая и фибринолитическая активности крови – на 45 % ($p < 0,05$) и на $5,62$ % ($p < 0,05$) соответственно. Указанное свидетельствует о снятии напряжения в системе гемостаза (рис. 1, 2, 3).

Таблица 1

Динамика показателей системы гемостаза больных хроническим остеомиелитом при лечении методом чрескостного остеосинтеза

Показатели	Периоды исследования (сутки)						
	Здоровые	До операции	После операции	30	60	90	120
Время свертывания крови, с	$595,4 \pm 37,1$	$418,64 \pm 27,13$	$500,5^* \pm 38,16$	$520,8^* \pm 24,81$	$448,5^* \pm 27,32$	$526,8^* \pm 35,22$	$543,33^* \pm 49,42$
Толерантность плазмы к гепарину, с	$400,4 \pm 32,4$	$237,85 \pm 21,78$	$344,6^* \pm 46,16$	$351,9^{**} \pm 46,0$	$318,5^* \pm 29,2$	$357,5^* \pm 46,57$	$339,16^* \pm 37,4$
Тромбиновое время, с	$21,4 \pm 0,36$	$22,58 \pm 1,05$	$28,3^* \pm 1,4$	$26,9 \pm 2,9$	$22,0 \pm 2,1$	$19,0 \pm 2,26$	$19,33 \pm 2,26$
Свободный гепарин, с	$5,4 \pm 0,36$	$2,88 \pm 0,52$	$4,2^* \pm 0,39$	$5,22^{**} \pm 1,0$	$4,0^* \pm 0,54$	$3,0^* \pm 0,63$	$5,16^{**} \pm 0,87$
Время рекальцификации плазмы, с	$123,1 \pm 8,3$	$87,08 \pm 9,11$	$81,4 \pm 7,22$	$125,2^* \pm 13,7$	$132,5^* \pm 8,46$	$128,7^* \pm 8,5$	$118,16 \pm 14,73$
FXIII, с	$38,4 \pm 9,9$	$21,69 \pm 1,05$	$22,1 \pm 1,42$	$21,55 \pm 1,32$	$22,2 \pm 1,37$	$19,5 \pm 1,83$	$26,66 \pm 3,54$
Фибриноген, г/л	$3,11 \pm 0,97$	$4,572 \pm 0,48$	$3,59 \pm 0,31$	$3,552 \pm 0,462$	$3,772 \pm 0,43$	$2,96^* \pm 0,42$	$2,96^* \pm 0,36$
Фибринолитическая активность, %	$18,5 \pm 1,3$	$15,43 \pm 4,4$	$9,81^{**} \pm 2,9$	$17,11 \pm 2,74$	$11,5^* \pm 3,36$	$19,7 \pm 5,84$	$15,8 \pm 3,1$
Тромботест	4	6-7	6-7	7	7	6	6
Ретракция, %	$45,36 \pm 1,85$	$34,29 \pm 2,97$	$43,38^* \pm 6,61$	$37^* \pm 2,6$	$39,55 \pm 2,9$	$29^* \pm 7,3$	$41,58^* \pm 3,61$

Примечание: ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$ – различия достоверны по отношению к соответствующим показателям дооперационного периода.

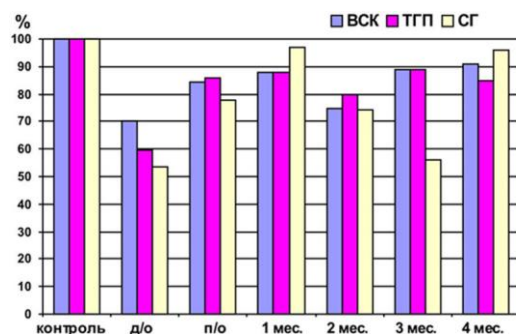


Рис. 1. Свертывающая (ВСК), тромбопластиновая (ТГП) и гепариновая активность (СГ) крови у больных хроническим остеомиелитом

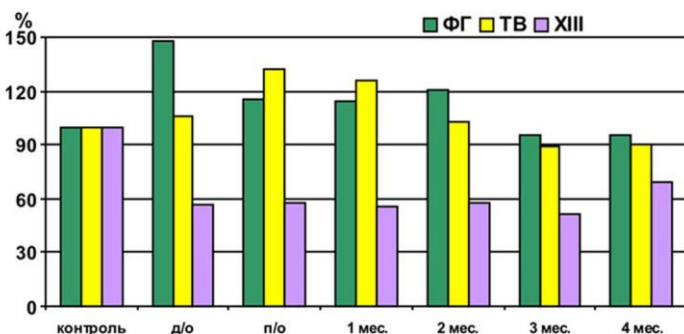


Рис. 2. Количество фибриногена (ФГ), тромбина (ТВ), XIII фактора у больных хроническим остеомиелитом



Рис. 3. Фибринолитическая активность (ФА), ретракция сгустка крови и гематокрит плазмы у больных хроническим остеомиелитом

Через один месяц фиксации в аппарате изменения касались в основном активации общей свертывающей системы крови и её фибринолитического звена: увеличивалось время свертывания крови на 24,4 % ($p < 0,05$) и рекальцификации плазмы на 43,8 % ($p < 0,05$), а также и растормозился фибринолиз на 1,7 %.

Через два месяца в группе обследуемых больных происходили волнообразные изменения по сравнению с исходными: сокращалось время свертывания крови, усиливалась ретракция её сгустка на 5,26 %. Вместе с тем синхронно понижались

тромбопластиновая активность на 34 % ($p < 0,05$) и гематокритное число на 3,7 % и повышался уровень свободного гепарина на 39 % ($p < 0,05$) соответственно дооперационному периоду наблюдения. Восстановление концентрации тромбина до 102,8 % по отношению к контролю возвращало количество фибриногена к его исходной величине (82,5 %).

Через три месяца наблюдения напряжение в свертывающей системе крови ослабело. Время свертывания крови имело направленность к удлинению на 25,8 % ($p < 0,05$); заметно понизилась толерантность плазмы к гепарину - на 50,3 % ($p < 0,01$) и ретракция сгустка крови на 14 %. Возвратились к исходному уровню гепариновая (104,2 %) и фибринолитическая активность (19,7 %), количество фибриногена - к контролю (95,2 %).

Через четыре месяца фиксации в аппарате тесты, отражающие фазы свертывающей системы крови: время свертывания крови, тромбиновая и гепариновая активность, содержание фибриногена, фибринолиз и степень ретракции кровяного сгустка, приближались к таковым у здоровых людей.

ОБСУЖДЕНИЕ

В своих наблюдениях мы учитывали факт присутствия у больных хроническим остеомиелитом патогенных стафилококков, которые вызывают изменения функционального состояния системы гемостаза, так как различные штаммы вызывают неодинаковые изменения гемокоагуляции, поскольку это зависит и от способности стафилококков вырабатывать разные токсины и ферменты (коагулазу, антикоагулянты и фибринолизин) [11]. Больным назначались антибиотики, которым также свойственно ускорять процесс свертывания крови [3].

Нами учитывались и имеющиеся указания на то, что одной из основных причин повышения свертываемости крови является поступление тканевых и клеточных факторов свертывания в кровь из больного органа. Различные ткани обладают способностью активировать внешнюю систему гемостаза за счет содержания тромбопластических соединений, антифибринолитических агентов, антигепариновых субстанций и других веществ, способных активировать свертывание крови.

Из литературных источников известно, что все ткани организма способны активизировать или тормозить фибринолиз и оказывают влияние на функцию тромбоцитов. Как правило, эти вещества и в естественных (физиологических) условиях поступают из различных органов и тканей в кровеносное русло и поддерживают гомеостазис в системе гемостаза. Они обеспечивают необходимое состояние активности свертывания крови и фибринолиза, уровень антикоагулянтов, количест-

во, адгезию и агрегацию тромбоцитов при различных состояниях организма [1].

Наши исследования подтверждают эту концепцию. На поступление тканевых (тромбопластических) факторов свертывания крови у обследуемых больных хроническим остеомиелитом указывала повышенная толерантность плазмы к гепарину, один из чувствительных показателей, позволяющий оценить общую свертываемость крови. В окрашенных мазках периферической крови наряду с одиночными тромбоцитами встречались кровяные пластинки, расположенные в агрегатах, которые обладают способностью выделять тромбопластический фактор – 3, усиливающий свертывание крови (рис. 4, б).

Неоспорим тот факт, что при хроническом остеомиелите закономерно возникают реактивные сдвиги и со стороны клеточных структур соединительной ткани [8] (рис. 5). Более того, известно, что тромбозы и геморрагии находятся в зависимости не только от морфофункционального состояния сосудистой системы, но и от функционального состояния свертывающей системы организма, в том числе от элементов соединительной ткани – гепариноцитов принимающих участие в синтезе и выделении гепарина. В одной из своих работ мы отмечали, что при нарушении структуры соединительной ткани у обследуемых нами больных в зернистости цитоплазмы клеток белого ряда был заключен именно гепарин [10]. Поэтому считаем, что необходимо учитывать то обстоятельство, когда гепарин, вышедший в значительном количестве из разрушенных тучных клеток, во время

нарушения структуры соединительной ткани может повести себя парадоксально: не как антикоагулянт, снижающий свертывающую активность крови, а напротив, способствовать её увеличению [4]. О появлении избытка гепарина, как нам видится, могут свидетельствовать именно упомянутые клеточные механизмы функциональной системы регуляции агрегатного состояния крови (РАСК). Известно, что одной из важнейших функций системы РАСК является поддержание на адекватном уровне факторов свертывания крови на случай катастрофы: разрыва сосудов, повреждения органов и тканей. Имеются фундаментальные работы отечественных и зарубежных ученых, указывающих на то, что все форменные элементы крови несут на себе активные свертывающие и противосвертывающие факторы [6].

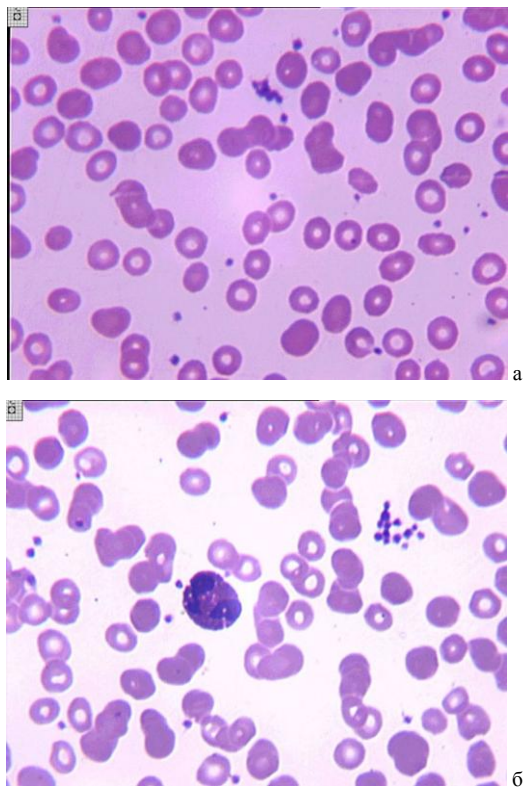


Рис. 4. Картина периферической крови до операции: а – агрегат тромбоцитов; б – в поле зрения стадия адгезии тромбоцитов и тучная клетка (сегментоядерный базофил)

При микроскопических наблюдениях в мазках периферической крови обнаруживались в заметном количестве клетки белого ряда (нейтрофилы и базофилы), в цитоплазме которых имела рассеивающаяся зернистость, характерная для воспалительных и аллергических реакций, которые усиливают свертываемость крови. В ряде мазков крови встречались тучные клетки (мастоциты, тканевые базофилы), принимающие участие в реакциях неспецифической резистентности. Мастоциты в известной степени играют важную роль в реакциях гиперчувствительности немедленного типа. В наших наблюдениях встречались именно соединительнотканые мастоциты с решетчатой структурой

и с эксцентрично расположенным овальным ядром (рис. 6, а, б)

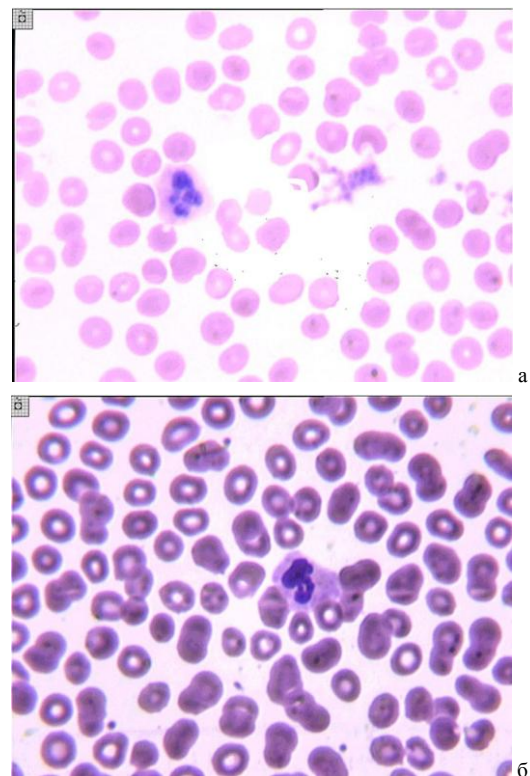


Рис. 5. Картина периферической крови: а – в первые сутки после операции. В поле зрения сегментоядерный нейтрофил; б – через один месяц после операции. В поле зрения макролимфоцит (клетка раздражения)

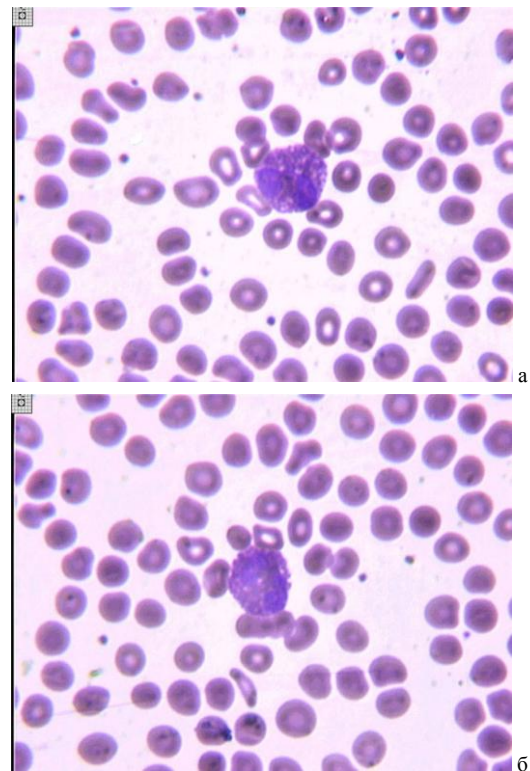


Рис. 6. Картина периферической крови через один месяц после операции; б – в поле зрения сегментоядерные базофильные клетки – мастоциты

Из предложенной методики Д.П. Линдер с соавторами для оценки насыщения тучных клеток гепарином, где мастоциты разделены на 4 группы по убыванию количества гранул и степени метахромазии, в наших наблюдениях в большинстве случаев встречались 1-й, 2-й и 3-й варианты тучных клеток [7].

1. Очень темные клетки – цитоплазма заполнена интенсивно окрашенными гранулами так, что не видно ни ядра, ни отдельных гранул. 2. Темные клетки – окраска гранул интенсивная, отдельные гранулы различимы, ядро не полностью замаскировано. 3. Светлые клетки – ядро видно отчетливо, гранулы более светлые, они рыхло заполняют цитоплазму.

Проводимые гематологические и морфологические наблюдения выявили, что оперативное вмешательство с использованием метода управ-

ляемого чрескостного остеосинтеза на протяжении трех месяцев позволяло адекватно вовлечь в систему гемостаза наряду с плазменными факторами свертывания клеточные и тканевые факторы свертывания крови, тем самым корректировался внутренний механизм свертывающей системы крови.

Таким образом, результаты анализов больных свидетельствовали о нарушении стационарного состояния свертывающей системы крови и фибринолиза при развитии остеомиелитического процесса. Это обуславливалось развитием гиперкоагуляции в результате повышения тромбопластиновой активности крови и количества фибриногена, снижением уровня гепарина, показателей определения признаков диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

ВЫВОДЫ

1. У больных хроническим остеомиелитом в дооперационном периоде выявлена готовность крови к гиперкоагуляции, вызванная попаданием продуктов распада тканей в общий кровоток, что приводит к усилению тромбопластической активности крови и некоторого торможения её фибринолитического звена, повышению количества фибриногена, снижению гепарина.

2. После секвестрнекрэктомии и чрескостного остеосинтеза аппаратом Илизарова происходят волнообразные изменения в системе гемостаза у больных хроническим остеомиелитом.

3. Через 4 месяца после операции и демонстрации аппарата у больных хроническим остеомиелитом происходит восстановление системы гемостаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альфонсов, В. В. Функциональные свойства тромбоцитов в норме / В. В. Альфонсов, В. М. Пархоменко, А. А. Седов. – Обнинск, 1975. - С. 5-6.
2. Балуда, В. П. Лабораторные методы исследования системы гемостаза / В. П. Балуда, З. С. Баркаган, Е. Д. Гольдберг. – Томск, 1980. – 312 с.
3. Золотухин, С. И. Антибиотики / С. И. Золотухин // Антибиотики. - 1960. – Т. 5, № 6. – С. 69.
4. Зубаиров, Д. М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования / Д. М. Зубаиров. – Казань : ФЭН, 2000. – 364 с.
5. Каплан, А. В. Гнойная травматология костей и суставов / А. В. Каплан, Н. Е. Махсон, В. М. Мельникова. – М., 1985.
6. Кузник, Б. И. Форменные элементы крови, сосудистая стенка, гемостаз и тромбоз / Б. И. Кузник, В. П. Скипетров. – М., 1974. – 308 с.
7. Попов, А. М. Тучные клетки при мастоцитозе / А. М. Попов, А. Ф. Томилов // Клин. лаб. диагностика. - 2005. – № 5. - С. 22-24, 33-34.
8. Малевич, Л. П. Теоретические основы клеточной регенерации / Л. П. Малевич, Н. Л. Молчанова // Фармакологическая регуляция регенераторного процесса. – 1979. – С. 108-109.
9. Хронический остеомиелит / Г. Д. Никитин [и др.]. – Л. : Медицина, 1990. – 78 с.
10. Особенности коагуляционного и фибринолитического потенциала крови у больных хроническим остеомиелитом в дооперационном периоде / Н. М. Клюшин [и др.] // Гений ортопедии. – 2003. - № 3. - С. 89-91.
11. Коршунова, Р. А. Свертывание крови при экспериментальной стафилококковой инфекции : Материалы III Всесоюз. конф. // Система свертывания крови и фибринолиз. – Киев : Здоров'я, 1969. – С. 81-82.

Рукопись поступила 22.12.06.