

УДК 616.151.5:(616-001+617.3):612.115.35

**РОЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ В РАЗВИТИИ НАРУШЕНИЙ  
В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА  
У БОЛЬНЫХ ТРАВМАТОЛОГО-ОРТОПЕДИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ  
НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ГЕПАРИНОВ**

**<sup>1</sup>Никитина В.В., <sup>1</sup>Воробьева И.С., <sup>1</sup>Гладилин Г.П., <sup>2</sup>Кутырева Н.В.**

<sup>1</sup>ГОУ ВПО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России», Саратов, e-mail: medirish@yandex.ru;

<sup>2</sup>ФБГУ «Саратовский НИИ травматологии и ортопедии» Минздрава России, Саратов, e-mail: sarniito-lab@yandex.ru

Система гемостаза участвует в важных процессах жизнедеятельности: воспаление, репарация тканей, поддержание гомеостаза и др. Она активно реагирует на различные экзогенные и внутренние изменения организма, может иметь врожденные и приобретенные функциональные нарушения, что и приводит к дисбалансу в данной системе. Воспалительная реакция является одной из ведущих причин в патогенезе сосудистой патологии, что также вызывает дисбаланс в системе гемостаза. Представлен анализ результатов исследования влияния концентраций С-реактивного белка на динамику коагуляционных тестов на фоне введения низкомолекулярных гепаринов. Воспалительный процесс эндотелия является пусковым моментом для активации как тромбоцитарного, так и коагуляционного механизмов гемостаза и, как следствие, возможного развития тромбозов. Полученные данные дадут возможность разработать индивидуальный подход применения НМГ у больных травматолого-ортопедического профиля, что позволит повысить антитромботический эффект, снизить риск развития побочных эффектов и осложнений, снизить стоимость лечения пациента.

**Ключевые слова:** сосудистая стенка, С-реактивный белок, низкомолекулярные гепарины, гемостаз, коагуляционные тесты.

**THE DEVELOPMENT OF INFLAMMATORY CHANGES  
IN THE VASCULAR WALL WHEN AN IMBALANCE IN THE SYSTEM  
OF HEMOSTASIS THE INFUSION OF LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARINS  
IN PATIENTS TRAUMATOLOGIC-ORTHOPEDIC PROFILE**

**<sup>1</sup>Nikitina V.V., <sup>1</sup>Vorobeva I.S., <sup>1</sup>Gladilin G.P., <sup>2</sup>Kutyreva N.V.**

<sup>1</sup>«Saratov State Medical University. V.I. Razumovsky Ministry of Russia»,  
Saratov, e-mail: medirish@yandex.ru;

<sup>2</sup>«Saratov Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics» the Ministry of Health  
of Russia, Saratov, e-mail: sarniito-lab@yandex.ru

The hemostatic system participates in important life processes: inflammation, reparation of tissues, maintaining homeostasis and other. It actively responds to various exogenous and internal changes of the body, may be congenital and acquired functional disorders, which leads to an imbalance in the system. Inflammatory reaction is one of the leading causes in the pathogenesis of cardiovascular diseases, which also causes imbalance in the hemostasis system. An analysis of the results of research of influence of the concentrations of C-reactive protein on the dynamics of coagulation tests on the background of the introduction of low molecular weight heparins. The inflammatory process of the endothelium is the starting point for activation of both platelets and coagulation hemostasis and, consequently, the possible development of thrombosis. The data obtained will provide an opportunity to develop an individual approach NMG patients traumatologic-orthopedic profile that will allow to increase antithrombotic effect, reduce the risk of side effects and complications, reduce the cost of treatment of the patient.

**Keywords:** vascular wall, C-reactive protein, low molecular weight heparins, hemostasis, coagulation tests.

Система гемостаза участвует в важных процессах жизнедеятельности: воспаление, репарация тканей, поддержание гомеостаза и др. Она активно реагирует на различные экзогенные и внутренние изменения организма, может иметь врожденные и приобретенные функциональные нарушения, что и приводит к дисбалансу в данной системе. Воспалительная является одной из ведущих причин в патогенезе сосудистой патологии, что также вызывает дисбаланс в системе гемостаза [4].

Выстилающий сосуд эндотелий и находящийся под ним субэндотелиальный слой

принимают участие в регуляции как тромбоцитарного, так и коагуляционного механизмов гемостаза. В эндотелии вырабатываются тканевой тромбопластин, фактор Виллебранта и основные активаторы адгезивно-агрегационных функций тромбоцитов, фибриноектин. Также в эндотелий синтезирует антитромбин III, который предупреждает образование тромбина и способствует его инактивации.

Воспалительный процесс эндотелия является пусковым моментом для активации как тромбоцитарного, так и коагуляционного

механизмов гемостаза и, как следствие, развитию тромбозов и атеросклероза [5]. Эндотелий в силу особенного анатомического расположения и высокой функциональной активности (синтез вазоконстрикторных и вазодилирующих веществ, регуляция гемостаза), играет ключевую роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

Для снижения риска развития тромботических осложнений после проведенных операций, пациентам вводятся антикоагулянты, а, в частности, низкомолекулярные гепарины (НМГ) [1]. Гепарин является препаратом выбора для начала антикоагулянтной терапии, так как его действие выражено сильнее по сравнению с антикоагулянтами непрямого действия [2]. В настоящее время в странах Европейского Союза рекомендованы два варианта начала введения НМГ: за 2, 4 или 12 часов до операции и через 6 часов после операции. НМГ являются препаратами выбора для тромбопрофилактики в большинстве европейских стран, что обусловлено оптимальным соотношением польза/риск, предсказуемостью эффекта и отсутствием необходимости в мониторинге параметров коагуляции при их применении [3].

**Цель исследования:** выяснить зависимость изменений в системе гемостаза от активности воспалительного процесса на фоне введения низкомолекулярных гепаринов у больных травматолого-ортопедического профиля.

## Материалы и методы

Проведено обследование 151 пациента: мужчин – 51 (34 %), женщин – 100 (66 %), с тотальным эндопротезированием крупных суставов, в возрасте 31-68 лет, находящихся на лечении в СарНИИТО, и получающих НМГ Клексан в дозе 40 мг (0,4 мл) подкожно. Контрольную группу составили 20 человек, сопоставимых по полу и возрасту. Всем обследованным группам проводились общеклинические и биохимические исследования, которые включали в себя количественное определение С-реактивного белка в мг/л (СРБ), согласно стандартам обследования, и специальные лабораторные исследования: определение активированного частичного тромбопластинового времени в сек (АЧТВ), протромбинового индекса в % (ПТИ), фибриногена в г/л, тромбинового времени в сек (ТВ). Определение показателей коагуляционных тестов проводилось трижды (до операции, после операции на 2-3 день и при выписке) на приборе Severon alpha, technoclone (Австрия). Пакеты компьютерных программ Statistica v6.0 (StatSoft Inc.), SPSS 13.0 for Windows (SPSS Inc.), Microsoft Office Excel 2007 использовали для математического и статистического анализа полученных результатов.

## Результаты исследования

Анализ полученных результатов коагуляционных тестов, которые проводились до введения НМГ и после, показал, что всех обследованных пациентов условно можно разделить на 3 группы: №1 – со значительными нарушениями в системе гемостаза; №2 – с минимальными нарушениями в системе гемостаза; №3 – без изменений в системе гемостаза. Контрольная группа составила группу № 4 (таблица).

Динамика коагуляционных тестов в группах обследованных лиц

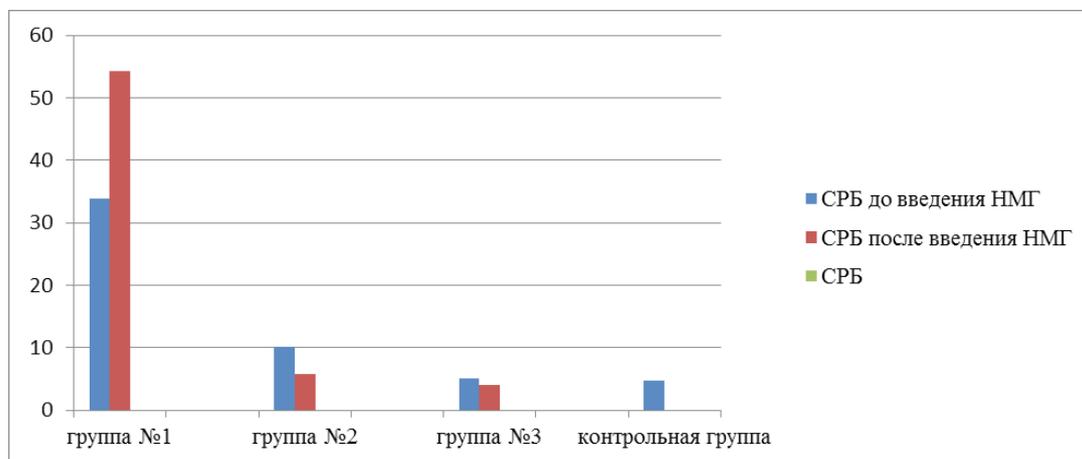
Показатель	коагуляционные тесты							
	АЧТВ		ПТИ		ФГ		ТВ	
гепарин	до введения	после введения	до введения	после введения	до введения	после введения	до введения	после введения
№1	20,5 $\pm$ 7,2 ***	23,2 $\pm$ 3,8 **	57 $\pm$ 11,8 *	56 $\pm$ 11,3 *	6,1 $\pm$ 2,1 ***	5,8 $\pm$ 1,9 **	23,6 $\pm$ 12,3 ***	24,3 $\pm$ 11,7 **
№2	40,2 $\pm$ 5,6 **	24,3 $\pm$ 1,7	65 $\pm$ 12,1 *	65 $\pm$ 12,4 *	3,5 $\pm$ 1,4	3,6 $\pm$ 1,7	12,9 $\pm$ 10,3	13,1 $\pm$ 9,8
№3	30,4 $\pm$ 2,6	28,7 $\pm$ 2,9	87,8 $\pm$ 10,4	85,2 $\pm$ 9,7	3,1 $\pm$ 1,2	3,1 $\pm$ 1,7	10,8 $\pm$ 4,3	10,3 $\pm$ 3,7
№4	27 $\pm$ 3,7		71,6 $\pm$ 15,4		2,48 $\pm$ 3,2		12,5 $\pm$ 2,9	

Примечание: результаты представлены в виде средних значений  $\pm$  – стандартная ошибка;  
\* – статистически значимое отличие ( $p < 0,05$ ) по сравнению с значениями контрольной группы;  
\*\* – статистически значимое отличие ( $p < 0,01$ ) по сравнению с значениями контрольной группы;  
\*\*\* – статистически значимое отличие ( $p < 0,001$ ) по сравнению с значениями контрольной группы.

Из таблицы видно, что изменения в коагуляционных тестах в группе №1, относительно контрольной группы, касаются всех показателей: АЧТВ (24,1 %, 14,6 %), ПТИ (20,4 %, 21 %), ТВ (52,9 %, 51,4 %) и ФГ (40,6 %, 42,7 %). В группе №2 таких нарушений меньше – это АЧТВ до введения НМГ – наблюдается удлинение времени на 48%. Остальные показатели имеют незначительные отклонения от результатов контрольной группы. У больных в группе №1 отмечается выраженное повышение активности внутреннего и внешнего механизмов образования протромбиназы и конечного этапа свертывания крови. Показатели в группе №3 практически схожи с показателями контрольной группы.

Нам показался интересным этот факт, что у пациентов с изначальными значительными нарушениями в системе гемостаза (группа №1), после введения НМГ, показатели тестов не улучшились. В группе №2 мы видим иную картину: АЧТВ после введения НМГ изменилось практически до цифр контрольной группы и нормы.

Сосудистая стенка, при нарушениях в системе гемостаза, реагирует на введение НМГ не однозначно. В группе №1 наблюдается ярко выраженная воспалительная реакция, что сопровождается нарастанием концентраций СРБ в сыворотке крови и повышение фибриногена в плазме после введения НМГ. Тогда как в группе №2 концентрация СРБ после введения НМГ снижается (рисунок).



Динамика СРБ в сыворотке крови до и после введения низкомолекулярных гепаринов

### Обсуждение

Изменения в показателях коагуляционных тестах зависят от развития воспалительной реакции в организме; чем она сильнее выражена, тем значительнее изменения в системе гемостаза. Можно сделать предположение, что адекватная доза НМГ способствует нормализации функциональной активности системы гемостаза и, возможно, уменьшает активность воспалительного процесса, так как установлена зависимость изменения уровня СРБ в сыворотке крови от тяжести дисбаланса в системе гемостаза на фоне введения одинаковых доз НМГ.

### Выводы

1. Воспалительный процесс вызывает значительные нарушения в системе гемостаза у больных травматолого-ортопедического профиля.

2. При введении НМГ требуется индивидуальный подбор их доз.

3. Наиболее информативными показателями являются АЧТВ и СРБ, которые целесообразно одновременно использовать для анализа за контролем по введению НМГ.

### Список литературы

1. Кремлева Ю.М., Гарганчук Е.Н., Воробьева Н.А. Пространственная тромбодинамика как метод оптимизации антикоагулянтной терапии при операции каротидной эндоартерэктомии // *Лаборатория*. – 2014. – №2. – С.32.
2. Нелаева А.А., Сизиков В.И., Хасанова Ю.В., Быкова И.Ю. Дисфункция эндотелия и нарушения тромбоцитарно-коагуляционного гемостаза в развитии диабетической нефропатии при сахарном диабете 2 типа // *Сахарный диабет*. – 2007. – №1. – С.46-48.
3. Лесной И.И., Кучин Ю.Л., Имберти Д. Профилактика тромбоэмболических осложнений в хирургии: как ее можно улучшить сегодня? // *Здоровье Украины*. – 2010. – №3. – Ноябрь.
4. Pena J.M, MacFadyen J, Glynn R.J. et al. High-sensitivity C-reactive protein, statin therapy, and risks of atrial fibrilla-

tion: an exploratory analysis of the JUPITER trial // *Eur Heart J.* – 2012;33(4):531-7

5. Versari D., Daghini E., Viridis A. et al. Endothelium-dependent contractions and endothelial dysfunction in human hypertension // *Br. J. Pharmacol.* – 2009. – Vol.157. – P. 527–536.

### References

1. Kremleva Ju.M., Garganchuk E.N., Vorob'eva N.A. Prostranstvennaja trombodnamika kak metod optimizacii antikoagulantnoj terapii pri operacii karotidnoj jendoarterjektomii. Laboratorija. 2014. – №2. -S.32.

2. Nelaeva A.A., Sizikov V.I., Hasanova Ju.V., Bykova I.Ju. Disfunkcija jendotelija i narushenija trombocitarno-koaguljacionnogo gemostaza v razvitii diabeticheskoj nefropatii pri saharanom diabete 2 tipa. *Saharnyj diabet.* 2007.-№1.-S.46-48.

3. I.I. Lesnoj, Ju.L. Kuchin, D. Imberti. Profilaktika tromboembolicheskikh oslozhenij v hirurgii: kak ee mozžno uluchshit' segodnja? // *Zdorov'e Ukrainy. Nojabr' 2010.* -№3.

4. Pena JM, MacFadyen J, Glynn RJ et al. High-sensitivity C-reactive protein, statin therapy, and risks of atrial fibrillation:

an exploratory analysis of the JUPITER trial. *Eur Heart J.* 2012;33(4):531-7

5. Versari D., Daghini E., Viridis A. et al. Endothelium-dependent contractions and endothelial dysfunction in human hypertension // *Br. J. Pharmacol.* – 2009. – Vol.157. – P. 527–536.

### Рецензенты:

Бородулин В.Б., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой биохимии, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России», г. Саратов;

Луцевич И.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гигиены медико-профилактического факультета, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России», г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 24.06.2014.