

КЛИНИЧЕСКИ «НЕМАЯ» ТРОМБОФИЛИЯ У БОЛЬНЫХ СО СКЕЛЕТНОЙ ТРАВМОЙ ПРИ РАЗЛИЧНОМ КАРДИОЛОГИЧЕСКОМ СТАТУСЕ

В.Л. Батаговский
ЧелГМА, г. Челябинск

Исследовано состояние системы гемостаза у пациентов с переломами трубчатых костей в госпитальный и отдаленный периоды. Проведено сопоставление данных коагулограммы и агрегации тромбоцитов у травматологических пациентов с различным исходным кардиологическим статусом. Обследовано 106 больных, из них 58 – в период стационарного лечения переломов. Обнаружено значительное повышение маркеров тромбоинемии у больных с травмами в сравнении с пациентами без переломов. Выявлены достоверно более выраженные тромбофилические сдвиги у травматологических пациентов с наличием ИБС и факторов сердечно-сосудистого риска. Отмечено взаимозависимое участие всех подсистем гемостаза в формировании приобретенной тромбофилии.

Ключевые слова: травма, система гемостаза, тромбозы, тромбофилия, факторы риска, ИБС, гипертоническая болезнь.

Высокая распространенность кардиологической патологии и сердечно-сосудистых факторов риска наряду с «травматической эпидемией» обуславливает интерес к изучению влияния кардиологического статуса на возможные осложнения скелетной травмы. Среди данных осложнений на первые позиции по частоте и опасности выходят флеботромбозы, являющиеся потенциальными источниками тромбоэмболий. В структуре травматических поражений преобладают закрытые и открытые переломы костей конечностей. При этом создаются условия для часто неконтролируемых нарушений во всех функциональных системах гемостаза с развитием гиперкоагуляционного синдрома. Так, по некоторым данным, риск развития тромбоза глубоких вен при переломах голени и бедра достигает 40–50 % [8]. В то же время 80 % тромбозов протекают бессимптомно и не диагностируются.

Цель настоящего исследования – проведение сравнительного анализа показателей системы гемостаза у травматологических больных с различным исходным кардиологическим статусом.

Материалы и методы исследования. Обследовано 106 человек. Для сравнительной оценки параметров гемостаза сформированы следующие группы больных. В первую (n = 58) вошли пациенты с переломами трубчатых костей верхних и нижних конечностей, проходившие стационарное лечение в травматологическом отделении МУЗ ГКБ № 1 г. Челябинска – 26 мужчин и 32 женщины в возрасте 40–79 лет (средний возраст – 60,8 ± 1,41 года). У части больных обнаружены существовавшие до госпитализации сердечно-сосудистые за-

болевания (ССЗ) и факторы риска (ФР). Так, 29 % (n = 17) страдали хроническими формами ИБС, 52 % (n = 30) – гипертонической болезнью, 38 % (n = 22) курили, 19 % (n = 11) имели ожирение I–III степеней, у 16 % (n = 9) было варикозное расширение вен нижних конечностей, 3,4 % (n = 2) перенесли тромбозомболию в анамнезе. Гипертоническая болезнь в данном исследовании рассматривалась в качестве сердечно-сосудистого ФР. Большинство больных без диагностированной ИБС (n = 41) имели 3 и более фактора тромботического и сердечно-сосудистого риска в различных сочетаниях.

Для оценки влияния травмы на состояние гемостаза сформирована группа схожих по клиническим характеристикам пациентов без анамнестических указаний на повреждения трубчатых костей за последние 0,5 года (n = 28). Группу контроля (n = 20) составили сопоставимые по полу и возрасту практически здоровые лица без гипертонической болезни и с минимальным количеством модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска. Более подробная характеристика сравниваемых групп пациентов представлена в табл. 1.

Забор крови у пациентов для исследования производили натощак в вакуумную пробирку с 3,8 %-ным раствором цитрата натрия в соотношении 1:9 к забираемой крови. Изучали параметры сосудистого, тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза. Антитромбогенный потенциал сосудистой стенки оценивали по уровню ингибитора тканевого активатора плазминогена (PAI-I) при помощи метода ИФА. Количество тромбоцитов подсчитывали в венозной крови автоматически на

Основные клинические характеристики сравниваемых групп пациентов

Клиническая характеристика больных		Основная группа (перелом + + ИБС + ФР) (n = 58)	Группа сравнения (ИБС + ФР) (n = 28)	Контрольная группа (практически здоровые) (n = 20)
Пол	мужчины	26 (45 %)	13 (46 %)	9 (45 %)
	женщины	32 (55 %)	15 (54 %)	11 (55 %)
Возраст, лет (M ± m)		60,8 ± 1,41	61,9 ± 1,59	59,8 ± 1,37
Переломы костей верхних конечностей		20 (34 %)	–	–
Переломы костей нижних конечностей		38 (66 %)	–	–
Наличие ИБС		17 (29 %)	7 (31 %)	0 (0 %)*
Наличие гипертонической болезни		35 (60 %)	16 (58 %)	0 (0 %)*
Курение		22 (38 %)	10 (35 %)	4 (20 %)*
Ожирение		11 (19 %)	6 (21 %)	1 (5 %)*
Варикозное расширение вен нижних конечностей		9 (16 %)	4 (15 %)	0 (0 %)*
Тромбоземболия в анамнезе		2 (3,4 %)	1 (3,6 %)	0 (0 %)*

* – $p < 0,05$ – различия достоверны в сравнении с основной группой и группой сравнения.

гематологическом анализаторе. Агрегацию тромбоцитов (спонтанную, индуцированную адреналином, АДФ и коллагеном) изучали в богатой тромбоцитами плазме, полученной при центрифугировании крови в течение 6 минут со скоростью 1000 об/мин. Активность фактора Виллебранда определяли в тесте агрегации тромбоцитов, индуцированной ристомидином. Показатели коагуляционного гемостаза исследовали в бедной тромбоцитами плазме, которую получали путем центрифугирования крови со скоростью 3000 об/мин в течение 15 минут. Концентрацию растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) определяли в ортофантролиновом тесте (по Елыкомову В.А. и Момоту А.П., 1987), содержание фибриногена определяли по Клаусу, активированное частичное тромбопластиновое время и активность антитромбина – по Баркагану З.С., общую активность фибринолитической системы – в тесте эуглобулинового и XII-а-зависимого (хагеманзависимого) фибринолиза (по Архипову А.Г. и Еремину Г.Ф.). Методом ИФА ис-

следовали количественное содержание D-димера в плазме крови.

Результаты исследования и их обсуждение. При сопоставлении показателей коагуляционного гемостаза у больных с переломами и у пациентов без травм в статусе и ближайшем анамнезе обнаружены более выраженные тромбофилические сдвиги в группе травматологических пациентов (табл. 2).

Как видно из табл. 2, у всех травматологических больных отмечено повышение маркеров тромбинемии. Так, значительно увеличено содержание продуктов деградации фибрина – РФМК (норма до 4 мг %), D-димера (норма для использованной тест-системы 0-250 нг/мл). Нормальный уровень D-димера зарегистрирован лишь у 9 % пациентов (n = 5). Тромбиновое время не увеличено (норма 14–17 с). Содержание фибриногена превышало референтные значения (норма 2–4 г/л). АЧТВ – в пределах нормы (норма 28–38 с). Отмечено угнетение активности фибринолитической системы. Показатели времени эуглобулинового и

Таблица 2

Параметры гемостаза у больных с наличием переломов и у пациентов без травм

Показатели гемостаза	Основная группа (травма + ИБС + ФР) (n = 58)	Группа сравнения (ИБС + ФР) (n = 28)	p
РФМК, мг %	21,0 ± 0,88	11,2 ± 0,62	< 0,05
Фибриноген, г/л	4,93 ± 0,16	4,01 ± 0,15	< 0,05
Тромбиновое время, с	15,1 ± 0,77	14,3 ± 0,64	> 0,05
АЧТВ, с	32,1 ± 1,02	33,4 ± 1,09	> 0,05
Антитромбин III, %	105 ± 2,71	112 ± 2,80	> 0,05
Эуглобулиновый лизис, мин	275 ± 8,98	249 ± 7,96	< 0,05
XII-а-зависимый лизис, мин	31,0 ± 2,45	15,8 ± 1,74	< 0,05
D-димер, нг/мл	874 ± 13,9	251 ± 8,11	< 0,05
РАI-I, нг/мл	160 ± 4,02	92,4 ± 3,52	< 0,05
Активность фактора Виллебранда, %	216 ± 5,85	155 ± 4,22	< 0,05

XIIa-зависимого лизиса – существенно увеличены (норма 180–240 и 4–10 мин соответственно). Средние значения активности антитромбина – показателя системы естественной антикоагуляции – были нормальными (норма 75–125 %). Активность фактора Виллебранда повышена (норма 50–150 %). У 33 % (n = 19) больных отмечена гиперагрегация при стимуляции тромбоцитов адреналином и средней дозой АДФ, несмотря на прием подавляющим большинством пациентов нестероидных противовоспалительных препаратов с анальгетической и противовоспалительной целью.

Развитие синдрома гиперкоагуляции при травме может быть объяснено со многих позиций: развитие общей стрессовой реакции организма, высвобождение в кровоток тканевого тромбопластина при повреждении мягких тканей и обнажении костного мозга, повреждение анатомически близко расположенных сосудов с нарушением целостности эндотелия, страдание венозной гемодинамики из-за общей и локальной иммобилизации, релаксации мышц и «паралича» мышечно-венозной помпы. Реализация всех компонентов «триады Вирхова» обуславливает столь высокую распространенность флеботромбозов у больных с переломами трубчатых костей.

Сравнительный анализ гемостаза травматологических больных с клинически схожими пациентами без переломов указывает на достоверно более выраженные протромботические нарушения в первой группе. Однако и в отсутствие травм у больных показатели РФМК ($11,2 \pm 0,62$ мг %), фибриногена ($4,01 \pm 0,15$ г/л), эуглобулинового ($249 \pm 7,96$ мин) и хагеман-зависимого лизиса ($15,8 \pm 1,74$ мин), активность фактора Виллебранда ($155 \% \pm 4,22$ %) превышали референтные значения, что, вероятно, обусловлено независимым вкладом сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска в тромбофилический потенциал (табл. 3).

У значительной части пациентов с травмами имелось фоновое отягощение сердечно-сосудистыми заболеваниями и факторами тромбофического риска. При сравнении подгруппы больных, страдающих ИБС (n = 17), с подгруппой пациентов лишь с наличием сердечно-сосудистых факторов риска (n = 41) выявлен ряд достоверных различий в исследуемых показателях гемостаза (табл. 4).

Как видно из табл. 4, у больных ИБС отмечено более высокое содержание фибриногена, РФМК, D-димера, большая активность фактора Виллебранда. Зарегистрирована тенденция к укорочению тромбинового времени в группе кардиологических

Таблица 3
Параметры гемостаза у пациентов с ИБС и сердечно-сосудистыми факторами риска в сопоставлении с группой практически здоровых лиц

Показатели гемостаза	Группа сравнения (ИБС + ФР) (n = 28)	Контрольная группа (практически здоровые) (n = 20)	p
РФМК, мг %	$11,2 \pm 0,62$	$4,20 \pm 0,32$	< 0,05
Фибриноген, г/л	$4,01 \pm 0,15$	$3,25 \pm 0,13$	< 0,05
Тромбиновое время, с	$14,3 \pm 0,64$	$14,5 \pm 0,66$	> 0,05
АЧТВ, с	$33,4 \pm 1,09$	$32,4 \pm 1,20$	> 0,05
Антитромбин III, %	$112 \pm 2,80$	$114 \pm 2,80$	> 0,05
Эуглобулиновый лизис, мин	$249 \pm 7,96$	$230 \pm 7,01$	< 0,05
XII-a-зависимый лизис, мин	$15,8 \pm 1,74$	$9,21 \pm 1,44$	< 0,05
D-димер, нг/мл	$251 \pm 8,11$	$189 \pm 6,32$	< 0,05
РАI-I, нг/мл	$92,4 \pm 3,52$	$62,5 \pm 2,67$	< 0,05
Активность фактора Виллебранда, %	$155 \pm 4,22$	$132 \pm 4,10$	< 0,05

Таблица 4

Параметры гемостаза у больных с ИБС и наличием скелетной травмы в сопоставлении с травматологическими пациентами лишь с наличием сердечно-сосудистых факторов риска (без ИБС)

Показатели гемостаза	Пациенты с травмой и ИБС (n = 17)	Пациенты с травмой и ФР ССЗ (n = 41)	p
РФМК, мг %	$23,8 \pm 0,89$	$18,1 \pm 0,76$	< 0,05
Фибриноген, г/л	$5,82 \pm 0,16$	$4,12 \pm 0,14$	< 0,05
Тромбиновое время, с	$13,8 \pm 0,79$	$15,2 \pm 0,82$	> 0,05
АЧТВ, с	$32,1 \pm 1,10$	$33,4 \pm 1,11$	> 0,05
Антитромбин III, %	$100 \pm 2,61$	$108 \pm 2,70$	> 0,05
Эуглобулиновый лизис, мин	$274 \pm 9,05$	$249 \pm 8,41$	< 0,05
XII-a-зависимый лизис, мин	$32,5 \pm 2,51$	$15,8 \pm 1,82$	< 0,05
D-димер, нг/мл	$966 \pm 14,2$	$811 \pm 12,9$	< 0,05
РАI-I, нг/мл	$165 \pm 4,12$	$104 \pm 3,60$	< 0,05
Активность фактора Виллебранда, %	$237 \pm 5,95$	$196 \pm 5,13$	< 0,05

больных. На фоне увеличения маркеров тромбонемии в большей степени угнетена фибринолитическая система. Таким образом, гиперкоагуляционный синдром более выражен у травматологических больных с наличием ИБС.

Значительные протромботические сдвиги в системе гемостаза у больных с переломами обуславливают необходимость целенаправленного поиска клинических признаков флеботромбозов, а при их отсутствии – дополнительного инструментального исследования (ультразвуковая визуализация венозной системы). Так, Р.Э. Асамовым было показано на 137 пострадавших с переломами костей таза и нижних конечностей наличие в острый период травмы признаков венозного тромбоза у 24 (17,5 %) больных, при этом в 100 % случаев отмечено бессимптомное течение заболевания, видимо, по причине пристеночной локализации тромбов [1].

При оценке тромбофилического статуса выявлен ряд достоверных взаимосвязей между параметрами коагулограммы. В группе травматологических больных отмечена положительная корреляция меж-

Положительная корреляция между уровнями РФМК – i-PAI и отрицательная связь антитромбина – i-PAI отражает взаимную заинтересованность всех звеньев гемостаза в развитии приобретенной тромбофилии. При сравнении показателей гемостаза в зависимости от локализации перелома (верхние/нижние конечности) достоверных различий не получено. Возможно, это связано с применением различных форм гепарина при переломах бедра и голени. Показатели тромбоцитарного гемостаза в исследуемых группах не различались, что вероятно обусловлено приемом аспирина большинством больных ИБС.

Параметры системы гемостаза, исследованные в динамике у больных основной группы через 3–6 месяцев после травм, и у пациентов без переломов в ближайшем анамнезе достоверно не различались (табл. 5).

Как видно из табл. 5, все различия в приведенных параметрах гемостаза недостоверны, что говорит о купировании гиперкоагуляционного синдрома на 3–6 месяце амбулаторной реабилитации.

Таблица 5

Показатели гемостаза пациентов через 3–6 месяцев после скелетных травм и больных без травм в ближайшем анамнезе

Показатели гемостаза	Пациенты после перелома (n = 20)	Пациенты без переломов (n = 28)	P
РФМК, мг %	10,1 ± 0,59	11,2 ± 0,62	> 0,05
Фибриноген, г/л	4,12 ± 0,16	4,01 ± 0,15	> 0,05
Тромбиновое время, с	13,9 ± 0,62	14,3 ± 0,64	> 0,05
АЧТВ, с	31,4 ± 1,01	33,4 ± 1,09	> 0,05
Антитромбин III, %	110 ± 2,77	112 ± 2,80	> 0,05
Эуглобулиновый лизис, мин	245 ± 7,81	249 ± 7,96	> 0,05
XII-а-зависимый лизис, мин	15,0 ± 1,70	15,8 ± 1,74	> 0,05
D-димер, нг/мл	240 ± 8,02	251 ± 8,11	> 0,05
PAI-I, нг/мл	88,9 ± 3,25	92,4 ± 3,52	> 0,05
Активность фактора Виллебранда, %	152 ± 4,14	155 ± 4,22	> 0,05

ду уровнями D-димера и фибриногена ($r = 0,32$). Подобная связь обнаружена для РФМК и фибриногена. Известно, что РФМК и D-димер – продукты деградации фибринового тромба, а гиперфибриногенемия увеличивает субстрат для тромбиназного комплекса. С ростом массы фибрина закономерно повышается количество продуктов деградации фибрина в условиях отсутствия угнетения фибринолитической системы. В ряде работ показана отрицательная взаимосвязь между удлинением эуглобулинового и хагеманзависимого лизиса и содержанием продуктов деградации фибринового тромба. Как отмечено выше, это патогенетически обосновано, но в нашем исследовании подобной взаимосвязи не обнаружено. Выявлена отрицательная корреляция между АЧТВ и уровнем D-димера. Средний уровень i-PAI – маркера антиромбогенной дисфункции эндотелия – существенно превышал границы нормы (165 нг/мл при норме 7,0–43,0 нг/мл).

В период наблюдения за больными всех групп на госпитальном и амбулаторном этапах клинически не было зарегистрировано ни одного венозного тромбоза. Один пациент скончался от ишемического инсульта через 3 месяца после выписки, двое больных были госпитализированы по поводу нестабильной стенокардии, еще один – пароксизма фибрилляции предсердий.

Выводы

1. Гемостаз пациентов с переломами трубчатых костей в госпитальный период характеризовался выраженным увеличением маркеров тромбонемии.

2. В формировании тромбофилического статуса участвовали все звенья системы гемостаза. Наблюдалась активация гемокоагуляции и агрегации тромбоцитов на фоне подавления фибринолитической системы.

3. Более выраженные протромботические сдвиги характерны для больных с травмами и сопутст-

вующей сердечно-сосудистой патологией. Наличие факторов сердечно-сосудистого риска (в отсутствие ИБС) также обеспечивало вклад в тромбогенный потенциал.

4. Лабораторная тромбофилия протекала без клинически выраженных осложнений. В период стационарного лечения и 3–6-месячной реабилитации не отмечены симптомные тромбозы.

5. В отдаленный период после травмы лабораторные признаки тромбофилии нивелировались.

Литература

1. Бессимптомные флеботромбозы и наследственная тромбофилия у больных со скелетной травмой / Р.Э. Асамов, Р.П. Туляков, Ш.М. Муминов и др. // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2008. – № 3. – С. 73–75.

2. Актуальные аспекты флеботромбозов и тромбоэмболии легочной артерии при травме / В.А. Лазаренко, В.Н. Мишустин, Н.Н. Мишустина // *Вестник хирургии*. – 2005. – № 5. – С. 47–50.

3. Российские данные международного регистра ENDORSE по выявлению больных с риском тромбоза глубоких вен, госпитализированных

в стационары, располагающие возможностями оказания экстренной медицинской помощи / В.А. Сулимов, С.М. Беленцов, Н.И. Головина и др. // *Consilium Medicum*. – 2008. – № 8.

4. Баркаган, З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. – 3-е изд. – М.: НБЮДИАМЕД, 2008. – 292 с.

5. Долгов, В.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В.В. Долгов, П.В. Свиригин. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2005. – 227 с.

6. Копенкин, С.С. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в ортопедической хирургии: новые возможности / С.С. Копенкин // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.И. Пирогова*. – 2010. – № 1. – С. 35–38.

7. Анализ факторов риска венозных тромбоэмболических осложнений у больных с травмой / В.А. Лазаренко, В.Н. Мишустин, Н.Н. Мишустина, С.А. Федосов // *Курский науч.-практ. вестник «Человек и его здоровье»*. – 2007. – № 1. – С. 127.

8. Agnelli, G. Prevention of venous thromboembolism in high risk patients / G. Agnelli, F. Sonaglia // *Haemotologica*. – 1997. – Vol. 82. – № 4. – P. 496–502.

Поступила в редакцию 22 ноября 2010 г.