

## СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА ПРИ ВЫСОКОТРАВМАТИЧНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА ПОЗВОНОЧНИКЕ И КРУПНЫХ СУСТАВАХ

Борин В.В.<sup>1</sup>, Лебедева М.Н.<sup>1</sup>, Кирилина С.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, Новосибирск, e-mail: niito@niito.ru

В последние десятилетия в связи с появлением новых хирургических технологий резко возросло количество выполняемых вертебрологических операций и операций эндопротезирования крупных суставов, которые сопряжены с высоким риском развития тромбогеморрагических осложнений. В представленном обзоре литературы обобщены современные представления о системе гемостаза, особенностях кровопотери при выполнении ортопедических операций, современных методах диагностики нарушений в системе гемостаза, основных причинах их развития и методах профилактики тромбогеморрагических осложнений с позиций врача анестезиолога-реаниматолога. Особое внимание обращено на уязвимость системы гемостаза при выполнении операций на позвоночнике и реконструктивных вмешательств на крупных суставах конечностей. Показано, что кровопотеря, обусловленная специфическим характером костного кровотечения, применяемые методы анестезии, проводимая в периоперационном периоде инфузионно-трансфузионная терапия, послеоперационное обезболивание, одновременное использование разнонаправленных по действию лекарственных препаратов – все это может влиять на развитие как геморрагических, так и тромбоэмболических осложнений. Отмечена важность использования в практической деятельности «глобальных» тестов диагностики, позволяющих получать своевременную информацию о функциональном состоянии всех звеньев системы гемостаза, что позволит персонифицировать обеспечение периоперационного периода и повысить уровень безопасности оперируемых больных.

Ключевые слова: операции на позвоночнике, эндопротезирование крупных суставов, система гемостаза, тромбогеморрагические осложнения, тромбоэластография

## HEMOSTASIS SYSTEM OF IN HIGHLY TRAUMATIC INTERVENTIONS ON THE SPINE AND LARGE JOINTS

Borin V.V.<sup>1</sup>, Lebedeva M.N.<sup>1</sup>, Kirilina S.I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedics n.a. Ya. L. Tsivyan, Novosibirsk, e-mail: niito@niito.ru

In recent decades, the number of performed surgeries on the spine and large joints replacement surgeries associated with a high risk of thrombohemorrhagic complications has increased. The review of the literature summarizes modern concepts of the hemostasis system, peculiarities of blood loss in performing orthopedic surgeries, modern methods of diagnosing disorders in the hemostasis system, main causes of their development, and methods for preventing thrombohemorrhagic complications from the position of an anesthesiologist-resuscitator. Particular attention is paid to the vulnerability of the hemostasis system when performing operations on the spine and reconstructive interventions on large joints of the extremities. It is shown that the blood loss caused by the specific nature of bone bleeding, the applied anesthesia methods, peri-operative infusion-transfusion therapy, postoperative analgesia, simultaneous use of drugs with differently directed effects can influence the development of both hemorrhagic and thromboembolic complications. The review emphasizes the importance of using "global" diagnostic tests in practice to obtain timely information on the functional status of all parts of the hemostasis system, which will allow personifying the maintenance of the perioperative period and increasing the level of safety of the patients being operated.

Keywords: spine surgery, replacement of large joints, hemostasis system, thrombohemorrhagic complications, thromboelastography

В последние десятилетия в связи с появлением новых хирургических технологий резко возросло количество выполняемых вертебрологических операций и операций по эндопротезированию крупных суставов нижних конечностей. Подобные хирургические вмешательства относятся к числу наиболее травматичных ортопедических операций, которые

сопряжены с высоким риском развития тромбогеморрагических осложнений. В качестве основных причин развития осложнений рассматриваются специфические особенности выполняемых операций, связанные с обширной травмой мягких тканей и костных структур в зоне вмешательства. Однако до настоящего времени остаются не до конца изученными вопросы, связанные с выявлением предикторов как тромботических, так и геморрагических осложнений и диагностикой возникающих нарушений гемостаза. В представленном обзоре отечественных и зарубежных литературных источников обобщены основные факторы, влияющие на частоту осложнений при выполнении высоко травматичных ортопедических операций и технологические приемы, способствующие их снижению.

### **Представление о системе гемостаза**

Термины «система гемостаза», «гемостаз» до настоящего времени являются наиболее употребляемыми в практической деятельности врачей различных специальностей. На самом деле под каждым из них скрываются сложнейшие биологические и биохимические каскадные процессы разнонаправленного действия, которые обеспечивают поддержание текучего состояния крови, остановку кровотечения путем образования тромбов и лизис тромбов. Поэтому на современном этапе знаний под термином «система гемостаза» следует понимать сложную систему регуляции агрегатного состояния крови – систему РАСК, которая играет ключевую роль в сохранении гомеостаза организма [1, 2, 3]. Так же в эту систему входят система комплемента, калликреин-кининовая система и система иммунитета. Все эти системы объединены общими процессами активации и ингибирования. Они могут активизироваться в любом месте сосудистого русла, воздействовать на гемодинамику, проницаемость сосудистой стенки, принимать участие в заживлении ран, воспалительном ответе, иммунологических реакциях [4].

Представления о системе гемостаза начали развиваться с 1666 года, когда итальянским биологом М. Malpighi в кровяных сгустках был обнаружен фибрин. Способность же тромбоцитов к агрегации в месте повреждения сосудистой стенки была открыта лишь в начале прошлого века. В этот же временной период было установлено наличие четырех основных факторов свертывания крови: протромбина, тромбопластина, фибриногена и кальция. Однако большинство знаний о механизмах свертывания крови были накоплены за последние шесть десятилетий, когда для понимания механизмов гемостаза была раскрыта функция тромбоцитов, определена роль интимы кровеносных сосудов и открыты плазменные факторы свертывания крови. Так в 1964 году впервые была предложена «каскадная» модель свертывания крови, которая выделила первичный гемостаз (сосудисто-тромбоцитарный) и вторичный гемостаз (коагуляционный) и определила пути активации тромбина (внешний, внутренний, общий) [2, 4, 5].

Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз получил название первичного в связи с тем обстоятельством, что при нарушении целостности стенки сосуда в первую очередь реагируют тромбоциты и сами кровеносные сосуды. Повреждение стенки сосуда сопряжено с обнажением субэндотелиального слоя, что является пусковым механизмом для запуска процесса адгезии тромбоцитов к зоне повреждения сосуда. Процесс адгезии приводит к разрушению части тромбоцитов. При этом высвобождаются биологически активные вещества, вызывающие спазм сосуда и активацию агрегации тромбоцитов. Формируется первичный тромб, который кроме тромбоцитов содержит и другие клетки крови. В современном понимании этот процесс, происходящий на уровне мелких сосудов, диаметр которых не превышает 200 мкм, носит название «клеточно-эндотелиальный гемостаз» [1–5].

В последующем происходит активация плазменных факторов свертывающей системы и начинает работать, так называемый, плазменно-каскадный механизм (вторичный гемостаз) - сложный процесс ферментативных реакций с последовательной активацией различных факторов свертывания крови. В результате этого происходит переход растворимого фибриногена в нерастворимый фибрин, укрепляющий первичный тромб, который обеспечивает прекращение кровотечения из крупных поврежденных сосудов. В процессе плазменного гемостаза выделяют три механизма: внутренний, внешний и общий. В каждом из них принимают участие определенные факторы свертывания крови. Первичный и вторичный гемостаз функционируют взаимосвязано и предназначены для остановки кровотечения. Однако в процессе каскадного механизма свертывания крови некоторые факторы свертывания начинают проявлять антикоагулянтные свойства. Так тромбин плазмы, связываясь с тромбомодулином сосудистой стенки, активирует антикоагулянты – протеины С и S, которые вызывают активацию процесса лизиса образовавшегося тромба [1, 3, 6, 7].

Функцией плазминовой (фибринолитической) системы является расщепление фибринового сгустка крови. Активация плазминогена плазмы крови приводит к превращению его в плазмин, а активный плазмин расщепляет фибриноген и фибрин с образованием продуктов деградации фибрина. Однако описанная модель свертывания крови не смогла объяснить механизмы остановки кровотечения *in vivo*. Возникла потребность в ее пересмотре, тем более, что появились новые сведения о роли различных клеточных структур в процессе формирования фибринового сгустка. Так появилась клеточная модель свертывания крови, которая представляет этот процесс в форме трех фаз: инициации, усиления и распространения [2, 3, 5]. Это очень сложный цепной процесс последовательной активации плазменных факторов свертывания крови на поверхности клеток, несущих тканевой фактор и тромбоцитах. Подробное описание этого процесса в рамках обзорной статьи не целесообразно, тем более, что новые данные не отрицают старых схем свертывания

крови, а лишь дополняют их с учетом протекания биологических процессов во времени.

Таким образом, современный уровень знаний рассматривает процесс свертывания крови, как целостный процесс, протекающий на тромбоцитах, которые выступают его регуляторами. Сбалансированное функционирование всех звеньев системы РАСК свидетельствует о ее полноценности. В тоже время различные клинические ситуации (травма, хирургическое вмешательство, инфекционные заболевания, тромбофилия и другие патологические состояния) могут нарушить этот баланс, следствием чего является развитие тромбогеморрагических осложнений [6].

### **Методы изучения системы гемостаза**

Проблема изучения нарушений свертывающей системы крови, мониторинга и коррекции выявленных нарушений не теряет своей актуальности. Особую остроту приобретает задача своевременной диагностики нарушений в системе гемостаза при выполнении обширных хирургических вмешательств на позвоночнике и реконструктивных операциях на крупных суставах, которые почти всегда сопровождаются развитием гемостазиологических нарушений. При этом известно, что именно нарушениям в системе РАСК отводится главная роль в развитии большинства послеоперационных осложнений [6, 8].

Методами исследования системы гемостаза, используемыми повсеместно, до сих пор остаются лабораторные тесты - стандартный набор биохимических показателей [9]. При этом не учитываются такие факторы как время, требующееся для выполнения анализов, использование цитратной плазмы, низкая чувствительность лабораторных тестов к дефициту плазменных факторов свертывания. Отсутствие унификации и стандартизации методики исследования системы гемостаза зачастую не позволяют получить объективные данные о функциональном состоянии системы в данный момент времени. По сути, сегодня мы пытаемся получить представление о системе гемостаза у конкретного индивида по доступным для использования тестам, но которые не дают представления о цельной картине функционирования всех звеньев системы гемостаза [9, 10].

Общемировой опыт диагностических исследований системы гемостаза заставляет по-новому взглянуть на роль инструментальных методов исследования для получения своевременной и адекватной информации о функционировании всех ее звеньев на всех фазах гемокоагуляции – инициации, усиления и распространения. Уже многими клиницистами признается, что на современном этапе получить объективную и полноценную информацию о функциональном состоянии системы РАСК в конкретной клинической ситуации возможно только используя инструментальные методы диагностики, так называемые «глобальные» гемостазиологические тесты, которые являются новым перспективным направлением и

находят все большее внедрение в практику [7, 8, 10].

Одним из таких «глобальных» методов диагностики, позволяющих получить в режиме реального времени полноценную информации о состоянии системы РАСК в конкретной клинической ситуации является тромбоэластография (ТЭГ). Основой метода является измерение вязкоупругих характеристик образующегося кровяного сгустка в динамике: его зарождение, завершение образования тромба, состояние стабильности сгустка [10–12]. К «глобальным» методам исследования системы гемостаза относится и низкочастотная пьезотромбоэластография (НПТЭГ). Разработанный авторами метода аппаратно-программный комплекс АРП-01М «Меднорд» позволяет регистрировать изменения сопротивления цельной крови человека резонансным колебаниям иглы-резонатора (г. Томск). Метод НПТЭГ дает возможность получить как временные значения (зарождение, стабилизация и лизис сгустка), так и качественные показатели (плотность сгустка) [8, 13].

#### **Факторы, влияющие на систему гемостаза при выполнении высокотравматичных вмешательств на позвоночнике и реконструктивных операциях на крупных суставах конечностей**

Ортопедические хирургические вмешательства имеют ряд особенностей, определяющих риск развития ближайших и отсроченных осложнений, что диктует повышенные требования к обеспечению безопасности периоперационного периода. К этим особенностям можно отнести значительную периоперационную кровопотерю, выраженный болевой синдром, гемокоагуляционные нарушения с высоким риском развития тромботических осложнений [14–19].

#### ***Кровопотеря***

Несмотря на постоянное совершенствование хирургической техники и применение кровесберегающих технологий, объем кровопотери при операциях на позвоночнике и крупных суставах конечностей в периоперационном периоде зачастую остается значительным [16, 17, 20–24]. Точный объем кровопотери определить довольно сложно. Для определения кровопотери во время самой операции обычно используют метод взвешивания операционного материала и мерный метод определения объема крови, аспирированной из раны в специальные емкости. В раннем послеоперационном периоде оцениваются дренажные потери и состояние повязок в зоне вмешательства. Однако следует помнить, что существует понятие «скрытой» кровопотери (количество крови, скапливающейся в зоне операции после ушивания раны, геморрагическое пропитывание тканей, потери крови вследствие гемолиза). Необходимо учитывать и тот факт, что объем крови, поступившей по дренажным системам в послеоперационном периоде, может даже превышать

интраоперационные потери крови, что обусловлено специфическим характером костного кровотечения [15, 17].

По сведениям разных литературных источников, объем интраоперационной кровопотери при операциях эндопротезирования находился в широком диапазоне и составлял: при первичном эндопротезировании тазобедренного от 300 до 1500 мл [17, 22], коленного сустава 150–250 мл. Послеоперационная кровопотеря при первичном эндопротезировании тазобедренного сустава составляла от 450 до 2500 мл крови, коленного сустава достигала 1500 мл [15, 22]. Ревизионные вмешательства на крупных суставах в большинстве случаев сопровождались массивной кровопотерей, достигающей 3000 мл и более [15, 17].

При выполнении крупных вмешательств на позвоночнике объемы зарегистрированной интраоперационной кровопотери по разным данным также значительно варьировали и составляли от 600 до 1800 мл. В раннем послеоперационном периоде дренажные потери достигали 400–1200 мл крови. Таким образом, суммарная кровопотеря при выполнении вертебрологических операций может достигать до 100 % ОЦК и более [16, 20].

Острая кровопотеря – это полиэтиологический патологический процесс, следствием которого являются гиповолемия и анемия, приводящие к гипоксии смешанного типа и тяжелым нарушениям клеточного метаболизма и гомеостаза организма в целом [1, 25, 26]. При острой кровопотере происходит активация свертывающей системы крови с развитием гиперкоагуляции, сопровождающейся увеличением потребления протромбина, повышением концентрации тромбина и VIII фактора свертывания. При этом уменьшается содержание антигемофильного глобулина, с межтканевой жидкостью в кровоток поступает тканевой тромбопластин, из разрушенных эритроцитов – антигепариновый фактор. Эту совокупность процессов можно рассматривать как комплекс специальных универсальных защитных реакций организма [26]. Возникающие на высоте кровопотери нарушения гемостаза и реологии крови приводят к декомпенсации кровообращения, прежде всего на уровне микроциркуляции. Коагулопатия, возникающая при острой массивной кровопотере, проявляется последовательно сменяющимися друг друга гиперкоагуляционным синдромом, гипер- и гипокоагуляционными фазами острого ДВС-синдрома [25, 27].

Под гиперкоагуляционным синдромом понимается состояние повышенной готовности крови к свертыванию при отсутствии тромбозов. Он может быть исходным фоновым состоянием организма [13, 28] и в еще большей степени усиливаться при повреждении сосудистой стенки, активации факторов свертывания и попадании в кровоток тканевого тромбопластина. Однако вследствие одновременной активации

противосвертывающей и фибринолитической систем, процесс тромбообразования ограничивается только поврежденным участком сосуда. Выраженная артериальная гипотензия, замедление кровотока в микрососудах и продолжающееся кровотечение способствуют развитию гиперкоагуляционной фазы ДВС-синдрома, которая характеризуется образованием множественных микротромбов, прежде всего в капиллярах и венах, а также признаками потребления плазменных факторов свертывания крови, тромбоцитов, компонентов системы фибринолиза. При отсутствии адекватного лечения эта фаза ДВС-синдрома в значительной степени способствует развитию полиорганной недостаточности и быстро сменяется следующей, гипокоагуляционной фазой, проявляющейся лабораторными признаками гипокоагуляции, потребления факторов свертывания, повышением содержания продуктов деградации фибрина и диффузной кровоточивостью [23, 27].

### *Анестезиологическое обеспечение*

Большинство современных хирургических технологий, применяемых в ортопедии и травматологии, относятся к понятию высокотравматичных. Мощное ноцицептивное воздействие, связанное с обширной травмой в рефлексогенных зонах при неадекватной анестезиологической защите может привести к развитию хирургического стресса и ответной стресс-реакции организма [20, 29, 30]. Наблюдается выраженная активация симпатoadреналовой системы, в плазме крови повышается уровень гормонов стресса, катехоламинов, развиваются воспалительные реакции, выраженные метаболические нарушения, усиливается катаболизм, что в итоге приводит к нарушению функции жизнеобеспечивающих органов и гомеостаза в целом [18, 31]. Под воздействием катехоламинов происходит повышение системного сосудистого сопротивления, развивается централизация кровообращения, нарушаются реологические свойства крови. Нарушение процессов микроциркуляции сопровождается сладж-синдромом с образованием микротромбов [30, 31]. Параллельно в очаге повреждения тканей повышается проницаемость сосудистой стенки, активируются фагоциты, выделяющие медиаторы местного воспаления, развитие которого также способствует микротромбообразованию [25].

Исходя из вышеизложенного, становится очевидным, что основной задачей анестезиологического обеспечения операций высокого риска является применение адекватных методов антиноцицептивной защиты оперируемого пациента. Известно, что общая анестезия не обеспечивает полную блокаду прохождению ноцицептивной импульсации даже на супрасегментарном уровне, не говоря уже о спинальном уровне [32]. Поэтому добиться обеспечения эффективной антиноцицептивной защиты становится возможным, только если следовать концепции мультимодальной анестезии и послеоперационной анальгезии, обеспечивающей блокаду прохождения болевой

импульсации на разных уровнях нервной системы [14, 30].

Проводя анализ зарубежной и отечественной литературы, можно сделать выводы, что на сегодняшний день максимально ограничивающим эффектом на выраженность хирургического стресс-ответа являются нейроаксиальные (регионарные) методики анестезии. К ним относятся спинальная, эпидуральная и комбинированная спинально-эпидуральная анестезия. Современными местными анестетиками, наиболее широко применяемыми в клинике, являются бупивакаин, левобупивакаин и ропивакаин [14, 33, 34].

Вероятнее всего, механизм защитного эффекта регионарных методов анестезии от стресс-индуцированной гиперкоагуляции заключается, как в системном действии используемых местных анестетиков, так и в ограничении выброса гормонов стресса, которые являются активаторами коагуляции. Так, по данным Любашевского П.А. с соавторами, местные анестетики обладают антикоагулянтным эффектом *in vitro* [29]. При этом механизмы антикоагулянтного действия местных анестетиков до конца не ясны. Однако есть убедительные данные, говорящие о том, что нейроаксиальные методы анестезии позволяют снизить объем операционной кровопотери, уменьшить частоту развития венозных тромбозов и тромбоэмболий легочной артерии [20, 30]. В последние годы появились работы, посвященные использованию эпидуральной анестезии при проведении операций на позвоночнике [33]. Однако к применению этого метода анестезии при вертебрологических операциях отношение явно неоднозначное. Это обусловлено возникающими техническими сложностями, связанными с нарушенной осью позвоночника. Некоторые авторы рассматривают заболевания позвоночника даже как противопоказание к применению нейроаксиальных блокад, хотя другие показывают возможность использования эпидуральной анестезии в комплексе анестезиологического обеспечения операций на позвоночнике и грудной клетке [20].

#### ***Периоперационная инфузионно-трансфузионная терапия***

Периоперационная инфузионно-трансфузионная терапия направлена на поддержание объема циркулирующей крови, восполнение утраченных эритроцитов, компенсацию факторов свертывающей системы. Кроме того, задачами периоперационной инфузионно-трансфузионной терапии могут являться: коррекция сердечного выброса, регуляция сосудистого тонуса, предотвращение и лечение нарушений системы гемостаза, лечение коагулопатий, компенсация расстройств гомеостаза [21].

При проведении инфузионно-трансфузионной терапии могут использоваться инфузионные среды, которые, в свою очередь, могут оказывать разнонаправленное влияние на систему гемостаза. Наиболее часто используемыми инфузионными средами являются водные растворы низкомолекулярных ионов и сахаров – кристаллоиды. При этом

изотонические растворы предназначены для компенсации потерь жидкости в интерстициальном пространстве, гипотонические для коррекции гипертонической дегидратации, гипертонические для быстрой коррекции объема циркулирующей крови и стабилизации гемодинамики, а также коррекции электролитных нарушений [21]. Учитывая то обстоятельство, что через 30 минут после введения в сосудистом русле остается не более 30% кристаллоидного раствора, для эффективного восполнения объема циркулирующей крови необходимы большие объемы инфузии, что может спровоцировать развитие дилуционной коагулопатии [6, 27].

Коллоидные растворы представляют собой растворенные в кристаллоидной основе высокомолекулярные полимеры. К коллоидным растворам относятся альбумин, декстраны, гидроксиэтилкрахмал, модифицированный раствор желатины. Известно, что в связи с высоким весом молекулы коллоиды плохо проникают через эндотелий сосудистой стенки, поэтому около 70% раствора после введения продолжает циркулировать в сосудистом русле. В связи с этим коллоиды широко используют при необходимости поддержания коллоидно-осмотического давления плазмы крови. Влияние коллоидов на гемостаз является однонаправленным по сути, но существенно различается в зависимости от конкретного субстрата. Так называемый эффект «силиконизации» – образование обволакивающей пленки на поверхности тромбоцитов, нарушающей их функцию, у современных коллоидных растворов на основе крахмала и желатины выражен в значительно меньшей степени, чем у декстранов [35]. А взаимодействие молекул коллоидов с факторами свертывания крови вызывает разнонаправленные изменения звеньев коагуляции [27, 35].

С увеличением объема кровопотери особое значение приобретает задача поддержания кислородного баланса крови. С целью компенсации утраченных переносчиков кислорода используются переливания компонентов крови, содержащих эритроциты. Известно, что эритроциты принимают участие в гемостазе, влияют на функциональную активность тромбоцитов и поддерживают выработку тромбина. Эластаза на поверхности эритроцитов способна активировать IX фактор системы свертывания [6].

Успешная интенсивная терапия массивной кровопотери предполагает быструю компенсацию факторами коагуляции, с этой целью используется свежезамороженная плазма, которая содержит до 70% всех факторов свертывающей и противосвертывающей систем крови [21].

При массивной потере крови происходит значительное, требующее коррекции, потребление фибриногена. Имеются сведения, что использование фибриногена в комплексе с другими компонентами крови повышает 30-дневную выживаемость и снижает летальность. В связи с этим при лабораторных и клинических признаках гипофибриногемии

интенсивную терапию следует дополнить концентратом фибриногена или криопреципитатом. Также не исключается применение и других факторов свертывания - рекомбинантного активированного VII фактора, концентрата протромбинового комплекса [21, 23, 27]. Однако выбор необходимого средства или препарата должен основываться на полной и объективной информации о функциональном состоянии системы гемостаза, что, в свою очередь, возможно только с помощью использования «глобальных» методов диагностики [10, 13].

Одним из направлений снижения объема кровопотери, профилактики и коррекции коагулопатий при кровотечениях является коррекция гиперфибринолиза, связанного с дисбалансом системы коагуляции [5, 13]. С этой целью применяются антифибринолитики. Среди них наиболее часто используемыми являются апротинины (апротинин, гордокс, ингитрил), аминокaproновая и транексамовая кислоты [22, 36].

Апротинины до недавнего времени находили широкое использование при различных хирургических вмешательствах в связи со значимым снижением кровопотери, вследствие ингибирования фактора Хагемана и тромбина, прокоагулянтного действия и антифибринолитической активности. Однако было отмечено, что использование препаратов этой группы сопряжено с увеличением частоты осложнений со стороны сердечно сосудистой системы, развитием острой почечной недостаточности и даже увеличением летальности. Поэтому с 2008 года препарат не используется в большинстве стран [37].

Общедоступным средством, которое способно уменьшить кровопотерю является аминокaproновая кислота. Однако в отличие от открытой в 1962 году транексамовой кислоты, она в десять раз уступает ей по силе связывания с плазминогеном и, соответственно, обладает меньшим кровесберегающим эффектом [38].

Поэтому в настоящее время практически рутинно используемым антифибринолитическим средством является транексамовая кислота, которая обладает мощным блокирующим фибринолиз действием, препятствуя соединению фибрина с плазминогеном и тканевым активатором плазминогена. Транексамовая кислота способна также улучшать агрегацию тромбоцитов у пациентов, получающих терапию дезагрегационными препаратами. Кроме того, за счет блокады фибринолиза и ослабления триггеров, активирующих систему комплимента, а также цитокины и иммунные клеточные реакции транексамовая кислота оказывает противовоспалительное действие [27, 28]. В настоящее время имеется достаточное количество публикаций, свидетельствующих о кровесберегающем эффекте транексамовой кислоты. Однако в последнее время появился ряд публикаций, свидетельствующих о существовании риска развития артериальных и венозных тромбозов при ее использовании, что указывает на необходимость дальнейших исследований

безопасности использования препарата [22, 30, 39–42].

### ***Тромбозы и тромбоемболии***

Другой острой проблемой при высокотравматичных вмешательствах являются венозные тромбозы и тромбоемболические осложнения [43]. Особенно актуальной проблема подобных осложнений прослеживается в ортопедических клиниках, так как известно, что процент развития тромботических осложнений после ортопедических операций значительно выше, чем в других областях хирургии. В частности, при эндопротезировании крупных суставов развитие венозных тромбозов составляло от 1,3 до 10% [18, 19]. Развитие венозного тромбоза связывают с влиянием многих факторов: застой крови в сосудах нижних конечностей, связанное с повреждением раскрытие субэндотелиальной зоны сосудов, гиперкоагуляция и угнетение фибринолиза. Как правило, наблюдается сочетанное воздействие указанных факторов [5, 18, 44].

Вызванное хирургической операцией повышение уровня гормонов стресса приводит к нарушению тонуса и эластичности сосудов, снижению интенсивности периферического кровотока [31, 44]. Кроме того, массивная кровопотеря запускает процесс развития системной воспалительной реакции с поступлением в кровоток большого количества биологически активных веществ, способствующих адгезии лейкоцитов к эндотелию, а выделяемые активированными лейкоцитами мощные оксиданты вызывают гибель эндотелиальных клеток [30, 32]. Возникающие эритроцитоз, полицитемия, диспротеинемия, дегидратация, значительное повышение содержания фибриногена еще больше ухудшают реологию крови и способствуют тромбообразованию. Риск развития тромбозов глубоких вен (ТГВ), как правило, сохраняется еще в течение нескольких месяцев после выписки из стационара [25].

На современном этапе развития науки стратегия профилактики тромбоемболических осложнений заключается в комплексном воздействии на основные звенья системы регуляции агрегатного состояния крови, при этом преследуется задача ускорения венозного кровотока и коррекция нарушений в системе гемостаза [43].

К медикаментозным методам относится использование лекарственных средств, воздействующих на все звенья системы РАСК (антикоагулянты, антиагреганты). В свое время одним из наиболее распространенных антикоагулянтов являлся нефракционированный гепарин (НФГ). Известным осложнением терапии НФГ является тромбоцитопения. Это позволило ввести термин «гепарин-индуцированная» тромбоцитопения, которая, как правило, развивалась на 6-12 сутки применения препарата и в 30% случаев сопровождается рецидивами тромбозов [43].

На смену нефракционированному гепарину пришли низкомолекулярные гепарины

(НМГ), которые оказывают слабое антикоагулянтное действие в связи их способностью преимущественно ингибировать активированный фактор X, а не тромбин [19]. Именно более высокой анти-Xa-активностью объясняют и меньшую способность НМГ вызывать геморрагические осложнения. Значимыми преимуществами НМГ является длительный период циркуляции препарата в крови без развития тромбоцитопении. Именно эти обстоятельства позволяют назначать НМГ один раз в сутки без контроля АЧТВ. Однако следует помнить, что НМГ способны аккумулироваться при почечной недостаточности. Учитывая это, для снижения риска развития кровотечения рекомендуется снижение дозы препарата [43].

Фондапаринукс натрия является селективным непрямым ингибитором Xa фактора. Это синтетический аналог натурального пентасахарида, который обнаружен в гепарине и НМГ, проявляющий свои антикоагулянтные свойства при связывании с антитромбином. При этом происходит специфическое ингибирование фактора Xa, вследствие чего предотвращается образование и увеличение тромба. К группе пероральных не прямых антикоагулянтов (НАК) относятся Пелентан, Синкумар, Варфарин. Антитромботический эффект этих препаратов обусловлен нарушением цикла превращения витамина K. В результате образуются функционально неактивные формы II, VII, IX и X факторов свертывания, развивается состояние гипокоагуляции, что и обеспечивает антикоагулянтный эффект, который проявляется только через 3–4 дня от их назначения. Следует отметить непредсказуемый антикоагулянтный эффект этих препаратов, поэтому с целью профилактики геморрагических осложнений требуется обязательный мониторинг протромбинового теста, который выражается в международном нормализованном отношении (МНО) [43, 45].

В настоящее время в клиническую практику внедрены новые пероральные антикоагулянты. Так, специально для профилактики венозных тромбозов после ортопедических операций в начале нынешнего века был разработан и далее внедрен в практическую деятельность прямой ингибитор IIa-фактора (Дабигатран) [19]. Прямым высокоселективным ингибитором Xa-фактора коагуляционного каскада является Ривароксабан. Сейчас уже доказана более высокая эффективность назначения Ривароксабана после операций эндопротезирования по сравнению с Эноксапарином. Сравним по своей эффективности с Эноксапарином ингибитор Xa-фактора Аликсабан, но без повышения риска кровотечения при его назначении [46, 47].

Современные антикоагулянты показали лучшие результаты относительно профилактики и лечения ВТЭО в сравнении с классической терапией НМГ или варфарином, без увеличения риска кровотечений и других осложнений. Однако в отличие от НМГ,

данные препараты не могут быть использованы для предоперационной профилактики, а их применение на фоне центральной нейроаксиальной блокады, особенно в условиях продленной эпидуральной анальгезии, связаны с риском развития эпидуральной гематомы. Временной промежуток от момента приема препаратов до возможности выполнить спинальную пункцию или произвести манипуляции с эпидуральным катетером должен составлять как минимум два периода полувыведения, что составляет для ривароксабана 18–26 часов, а для дабигатрана около 34 часов, при этом следующая доза может быть введена только при уверенности хорошего гемостаза. В случаях травматичной пункции прием препаратов должен быть отложен как минимум на сутки [47].

В клинике зачастую используются препараты с механизмом действия направленным на ингибирование активности тромбоцитов (ацетилсалициловая кислота). Однако мета-анализ эффекта ацетилсалициловой кислоты показал сомнительные результаты ее использования в качестве первичного метода профилактики развития тромбозов.

Любой тромбоз - это процесс перехода фибриногена в фибрин при одновременной активации тромбоцитов тромбином. Следовательно, основной целью профилактики и лечения тромбозов является обеспечение устойчивой блокады тромбинообразования [1, 6].

### ***Послеоперационное обезболивание***

До настоящего времени не теряет своей актуальности проблема адекватности послеоперационного обезболивания. Болевой синдром, в частности послеоперационный, - это сложный психофизиологический процесс, вовлекающий механизмы формирования эмоций, моторные, гуморальные и гемодинамические проявления, которые реализуются системой болевой чувствительности и высшими отделами головного мозга [2, 32]. Восприятие и передачу болевых импульсов называют ноцицептивной системой, состоящей из периферических рецепторов и центральных нейронов, расположенных на различных уровнях нервной системы. Как известно, боль приводит к резкому увеличению плазменной концентрации катехоламинов. Катехоламины, в свою очередь, как прокоагулянты являются фактором риска развития венозных тромбозов [14, 30]. Кроме того, неадекватное купирование послеоперационной боли приводит к длительному периоду гиподинамии пациентов, перенесших хирургическое вмешательство, и является одним из основных факторов риска развития венозных тромбозов [32, 43].

Доказано, что послеоперационная боль после выполнения высокотравматичных операций может влиять на объем кровопотери в послеоперационном периоде [20, 30, 32]. Поэтому эффективной может считаться только та послеоперационная анальгетическая терапия, которая проводится с учетом этого обстоятельства [17].

В настоящее время основными препаратами для послеоперационного обезболивания

остаются опиоидные анальгетики. Помимо общеизвестных отрицательных побочных эффектов этих препаратов (тошнота, рвота, снижение моторики желудочно-кишечного тракта, угнетение дыхания), появились убедительные данные об их способности индуцировать активность сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев системы гемостаза, что на фоне угнетения фибринолитической активности крови повышает риск развития венозных тромбозов. В большинстве зарубежных клиник для их введения применяется самый эффективный метод послеоперационного обезболивания, основанный на собственных ощущениях пациента и контролируемый самим пациентом. Такой метод дает возможность пациенту определять необходимость применения анальгетика и самостоятельно, путем заранее установленных врачом доз обезболивающего препарата на специальном дозирующем устройстве, осуществлять его введение [34].

Другой большой группой препаратов для купирования болевого синдрома, механизм действия которых обусловлен угнетением синтеза простагландинов, являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) – кеторолак, диклофенак и кетопрофен. Препараты этой группы включены во все европейские протоколы и рекомендации для послеоперационного обезболивания. Известно, что НПВС снижают агрегационную активность тромбоцитов, уменьшают проницаемость сосудистой стенки, инактивируют медиаторы воспаления, восстанавливают работу микроциркуляторного русла и, таким образом, снижают болевую чувствительность в зоне операции. Однако следует учитывать, что НПВС вызывают состояние обратимого снижения способности тромбоцитов к агрегации. Этот побочный эффект НПВС может проявляться значимым увеличением кровоточивости из поврежденных тканей, что, в свою очередь, будет способствовать увеличению кровопотери [48].

В последние годы в связи с появлением новых современных местных анестетиков резко возрос интерес к применению с целью купирования послеоперационной боли различных методов регионарной анальгезии (РА). Механизм их действия заключается в прерывании исходящего от периферических рецепторов потока болевых импульсов к задним рогам спинного мозга [32].

Наиболее широко применяемой является продленная эпидуральная анальгезия (ЭА). В настоящее время известно, что ЭА оказывает антитромботическое действие. Этот значимый положительный эффект наблюдается не только из-за сопровождающего симпатический блок увеличения объемного кровотока в нижних конечностях, но и за счет снижения в плазме крови содержания факторов свертывания (VIII, Виллебранда). В целом ряде исследователей показано, что ЭА воздействует и на фибринолитическую систему, усиливая ее активность за счет повышения синтеза активаторов плазминогена [14, 32]. Однако следует помнить, что,

несмотря на свою эффективность, ЭА сама может привести к грозному осложнению - образованию эпидуральной гематомы с компрессией спинного мозга. Основной причиной этого осложнения является состояние гипокоагуляции, связанное с внедрением тотальной медикаментозной тромбопрофилактики.

### **Заключение**

Анализируя современное состояние проблемы, представляется важным обратить внимание на уязвимость системы гемостаза при выполнении высокотравматичных операций на позвоночнике и реконструктивных вмешательств на крупных суставах конечностей. Действительно кровопотеря, обусловленная специфическим характером костного кровотечения, проводимая в периоперационном периоде инфузионно-трансфузионная терапия, интра- и послеоперационное обезболивание зачастую соседствуют с высоким риском развития венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Одновременное использование разнонаправленных по действию препаратов может повлиять на реакцию системы гемостаза в ответ на хирургическую травму и непропорционально изменить вероятность развития как геморрагических, так и тромбоэмболических осложнений.

Становится очевидной важность своевременной диагностики гемостазиологических расстройств. В настоящее время получить в режиме реального времени полную и объективную информацию, объединяющую совокупность данных - активность сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного, противосвертывающего и фибринолитического звеньев системы РАСК, возможно только при использовании «глобальных» тестов диагностики, в частности, тромбоэластографии. Использование в практической деятельности «глобальных» тестов диагностики функционального состояния системы РАСК позволит, на наш взгляд, персонафицировать обеспечение периоперационного периода и повысить уровень безопасности оперируемых при выполнении высокотравматичных ортопедических операций.

### **Список литературы**

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 2001. 296 с.
2. Волкова С.А., Боровков Н.Н. Основы клинической гематологии: учебное пособие. Н.Новгород: Издательство Нижегородской гос. медицинской академии, 2013. 400 с.
3. Hoffman M.A., Munroe D.M. Cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost*, 2001. no. 85. P.958-965.
4. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита: Экспресс-издательство, 2010. 832 с.

5. Tanaka K.A., Key N.S., Levy J.H. Blood coagulation: hemostasis and thrombin. *Anesth Analg*, 2009. Vol.108, no.5. P.1433-1446.
6. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. СПб.: ФормаТ, 2006. 208 с.
7. Пантелеев М.А., Васильев С.А., Синауридзе Е.И., Воробьев А.И., Атауллаханов Ф.И. Практическая коагулология / Под ред. А. И. Воробьева. М.: Практическая медицина, 2011. 192 с.
8. Тютрин И.И., Удут В.В., Шписман М.Н. Низкочастотная пьезотромбоэластография в диагностике гемостазиологических расстройств: методическое руководство. Томск: Меднорд-Техника, 2013. 68 с.
9. Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М.: Триада, 2005. 227 с.
10. Серебрянский И.И. «Глобальные» и «локальные» тесты системы гемостаза в диагностике гиперкоагуляционного синдрома // Справочник заведующего КБЛ. 2012. №12. С. 27-34.
11. Levrat A., Gros A., Rugeri L., Inaba K., Floccard B., Negrier C., David J.S. Evaluation of rotation thrombelastography for the diagnosis of hyperfibrinolysis in trauma patients. *Br. J. Anaesth*. 2008. Vol.100. P.792-797.
12. Reikvam H., Steien E., Hauge B., Liseth K., Hagen K.G., Størkson R., Hervig T. Thromboelastography. *Transfusion and Apheresis Science*. 2009. Vol.40. no.2. P.119-123
13. Лебедева М.Н., Терещенкова Е.В., Агеенко А.М., Иванова А.А. Первый опыт применения метода низкочастотной пьезотромбоэластографии в хирургии сколиоза // *Clinical Anesthesiology Intensive Care*. 2015. №1(5). С.37-44
14. Горобец Е.С. Мультиmodalная комбинированная анестезия при выполнении травматических хирургических вмешательств: медицинская технология. М., 2011. 31 с.
15. Загреков В.И. Послеоперационная кровопотеря при эндопротезировании тазобедренного сустава // *Вестник интенсивной терапии*. 2006. № 5. С.292-293
16. Лебедева М.Н., Агеенко А.М., Новиков В.В., Иванова А.А., Васюра А.С., Михайловский М.В., Шевченко В.П., Иванова Е.Ю. Ретроспективный анализ интраоперационной кровопотери в хирургии идиопатического сколиоза // *Хирургия позвоночника*. 2012. № 2. С.70-78.
17. Тихилов Р.М., Серебряков А.Б., Шубняков И.И., Плиев Д.Г., Шильников В.А., Денисов А.О., Мясоедов А.А., Бояров А.А. Влияние различных факторов на кровопотерю при эндопротезировании тазобедренного сустава // *Травматология и ортопедия России*. 2012. № 3(65). С.5-11.

18. Ежов Ю.И., Загреков В.И., Ежов И.Ю., Щетинин С.Б., Корыткин А.А., Шебашев А.В. Эффективность профилактики осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава // Медицинский альманах. 2010. № 2(11). С. 212-214.
19. Sobieraj D.M., Coleman C.I., Tongbram V., Chen W., Colby J., Lee S., Kluger J., Makanji S., Ashaye A., White C.M. Comparative effectiveness of combined pharmacologic and mechanical thromboprophylaxis versus either method alone in major orthopedic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 2013. Vol.33. no.3. P.275-283.
20. Ежевская А.А., Прусакова Ж.Б., Акулов М.С. Хирургический стресс-ответ при высокотравматичных операциях на позвоночнике // Вестн. интенсив. терапии. 2012. №6. С.46-48.
21. Городецкий В.М., Евдокимов Е.А., Буланов А.Ю., Бутров А.В., Хватов В.Б. Протокол ведения больных: профилактика и лечение операционной кровопотери // Медицинский алфавит. Неотложная медицина. 2010. Т.12. № 3. С.67-70.
22. Bidolegui F., Arce G., Lugones A., Pereira S., Vindver G. Tranexamic acid reduces blood loss and transfusion in patients undergoing total knee arthroplasty without tourniquet: a prospective randomized controlled trial. *Open Orthop. J.*, 2014. Vol.8. P.250-254.
23. Spahn D.R., Bouillon B., Cerny V., Coats T.J., Duranteau J., Fernández-Mondéjar E., Filipescu D., Hunt B.J., Komadina R., Nardi G., Neugebauer E., Ozier Y., Riddez L., Schultz A., Vincent J.-L., Rossaint R. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit.Care*. 2013. V.17. P. R76.
24. Ram G.G., Suresh P., Vijayaraghavan P.V. Surgeons often underestimate the amount of blood loss in replacement surgeries. *Chin. J. Traumatol*, 2014. Vol.17. no.4. P.225-228.
25. Манцкава М.М., Момцелидзе Н.Г., Давлианидзе А.Ш. Реологические свойства крови при кровопотере (экспериментальное исследование) // Общая реаниматология. 2014. №10 (5). С.27-32.
26. Мороз В.В., Рьжков И.А. Острая кровопотеря: регионарный кровоток и микроциркуляция // Общая реаниматология. 2016. № 12(2). С.66-89.
27. Змачинский В.А. Приобретенные коагулопатии при массивной кровопотере и гемодилюции // Медицинский журнал. 2013. Т.43. № 1. С.8-11.
28. Иванова А.А. Прогнозирование, профилактика коррекция кровопотери в хирургии идиопатического сколиоза: автореф. дис. ... канд. мед. наук [ФГБУ «Новосибирский НИИТО им. Я.Л. Цивьяна» МЗ РФ]. Новосибирск, 2017. 27 с.
29. Любошевский П.А., Овечкин А.М. Возможности оценки и коррекции хирургического стресс-ответа при операциях высокой травматичности // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2014. Т.8. №4. С.5-21.

30. Овечкин А.М. Хирургический стресс-ответ, его патофизиологическая значимость и способы модуляции // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2008. №2. С.49-62.
31. Prigent H., Maxime V., Annane D. Stress and hormones. Ann. Franc. Anesth. Rean. 2008. Vol.22. P.16-31.
32. Day Y.J. Anesthesia, analgesia and surgical stress. Acta Anaesthesiol. Taiwan. 2014. Vol.52. no.2. P.47-58.
33. Bowens C., Dobie K.H., Devin C.J., Corey J.M. An approach to neuraxial anaesthesia for the severely scoliotic spine. Br. J. Anaesth. 2013. Vol.111. P.807-811.
34. Kehlet H., Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. Br. J. Anaesth. 2011. Vol.87. P.62-72.
35. Мирошниченко А.Г., Семкичев В.А., Марусанов В.Е. Малообъемная реанимация: влияние на гемодинамику и гемостаз при травматическом шоке // Скорая медицинская помощь. 2010. Т.11. №3. С.42-48.
36. Ng W., Jerath A., Wąsowicz M. Tranexamic acid: a clinical review. Anaesthesiol Intensive Ther. 2015. Vol.47. no.4. P.339-350.
37. Verstraete M. Clinical application of inhibitors of fibrinolysis. Drugs. 1985. Vol.29. P.236-261.
38. Волошин Н.И., Петренко Д.Е., Мезенцев А.А. Сравнительный анализ применения транексамовой и аминокaproновой кислот при хирургическом лечении сколиоза // Ортопедия, травматол. и протезир. 2011. №2. С. 87-89.
39. Лебедева М.Н., Иванова А.А., Пальмаш А.В., Стаценко И.А., Васюра А.С. Применение транексамовой кислоты в хирургии сколиоза // Хирургия позвоночника. 2016. Т.13. №4. С.84-89.
40. Fu D.J., Chen C., Guo L. Use of intravenous tranexamic acid in total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. Chin. J.Traumatol, 2013. Vol.16. no.2. P.67-76.
41. Kim C.S., Park S.H., Davey R.J. Tranexamic acid for the prevention and management of orthopedic surgical hemorrhage: current evidence. J. Blood Med. 2015. Vol.6. P.239-244.
42. Yu X., Li W., Xu P., Liu J., Qiu Y., Zhu Y. Safety and Efficacy of Tranexamic Acid in Total Knee Arthroplasty. Med. Sci.Monit. 2015. Vol.21. P.3095-3103.
43. Григорьева Е.В., Панов М.Ю., Меркулов И.В., Момот А.П. Современные подходы к медикаментозной тромбопрофилактике после артропластики тазобедренного сустава // Гемостазиология. 2011. №1. С.60-65.
44. Громов П.В., Шаповалов К.Г. Выявление закономерностей изменений микроциркуляции у больных после эндопротезирования тазобедренного сустава // Медицина в Кузбассе. 2012. №1. С.23-27.

45. Gordon H. Guyatt, Elie A. Akl, Mark Crowther, David D. Gutterman, Holger J. Schünemann. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Chest. 2012. Vol.141. P.7-47.
46. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., Curto M., Gallus A.S., Johnson M., Masiukiewicz U., Pak R., Thompson J., Raskob G.E., Weitz J.I. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. New England Journal of Medicine. 2013. Vol.369. P.799-808.
47. Levy J.H., Faraoni D.H., Spring J.L., Douketis J.D., Samama C.M. Managing new oral anticoagulants in the perioperative and intensive care unit setting. Anesthesiology. 2013. Vol.118. no.6. P.1466-1474.
48. Дубиков А.И. Нестероидные противовоспалительные препараты: возвращаясь к основам // Медицинский совет. 2008. № 5-6. С.61-65.