

## THE ACTIVITY LEVEL OF PYELONEPHRITIC PROCESS AND THE AGE DEPENDENT PECULIARITIES OF CHANGES IN THE ACTIVITY OF LYSOSOMIC HYDROLASES IN CHILDREN

L.Ya. Myhal, I.V. Bagdasarova, L.V. Korol,  
O.V. Lavrenchuk, S.P. Fomina

To improve the optimal treating tactics individually for every child having pyelonephritis (PN), it is necessary to take into account the specific changes in urine of PN children (250 patients), the activity of lysosomic hydrolases N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG), its thermostable isoenzyme NAG B and  $\beta$ -galactosidase ( $\beta$ -Gal) as the indicators of the functional state of tubular nephron, in dependence on the stage of the inflammatory process in kidneys (I–III), the age of patients (0–5, 6–12 years) and also on the form of pyelonephritis (primary, secondary) and the character of its course (acute, chronic).

УДК 616.728.48-089-77:616.151.5

А.М. Рубленко<sup>1</sup>, В.О. Фіщенко<sup>1</sup>,  
І.М. Колеснікова<sup>2</sup>, Л.М. Литвинова<sup>2</sup>,  
О.П. Костюченко<sup>2</sup>, Т.М. Чернищенко<sup>2</sup>,  
Т.М. Платонова<sup>2</sup>, Е.В. Луговської<sup>2</sup>

### СТАН СИСТЕМИ ЗСІДАННЯ КРОВІ ПРИ ЕНДОПРОТЕЗУВАННІ КУЛЬШОВОГО СУГЛОБА

<sup>1</sup> Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра травматології та ортопедії

<sup>2</sup> Інститут біохімії імені О.В. Палладіна НАН України

Ендопротезування з приводу травм та захворювань кульшового суглоба є розповсюдженим оперативним втручанням в ортопедії та травматології, яке дозволяє відновити порушені функції опорно-рухового апарату та покращити якість життя хворих. Незважаючи на істотний прогрес, в даній галузі ортопедії залишається ряд невирішених питань. Одними із таких є венозні тромбоемболічні ускладнення (ВТЕУ), які продовжують залишатись актуальною проблемою ендопротезування, оскільки погіршують результати лікування хворих та можуть бути безпосередньою причиною летальних наслідків. Частота тромбозів глибоких вен нижніх кінцівок при ендопротезуванні кульшового суглоба становить 45–57% [2]. При цьому частота найбільш небезпечних проксимальних тромбозів, які найчастіше є ембологенними та викликають тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА),

становить 18–36% [1]. Частота ТЕЛА при ендопротезуванні кульшового суглоба складає від 0,7 до 30%, при цьому фатальна ТЕЛА розвивається в 0,1–2% випадків [12–15].

Така висока частота ВТЕУ при ендопротезуванні кульшового суглоба, незважаючи на застосування засобів профілактики, зумовлена особливостями самого оперативного втручання (положення стегна на етапах оперативного втручання, обробка каналу стегнової кістки та суглобової западини, використання кісткового цементу) [17]. Серед пацієнтів, яким виконується оперативне втручання, переважають особи похилого віку з супутніми патологіями та порушенням функціонування системи гемостазу ще в передопераційному періоді, які поглиблюються у відповідь на оперативне втручання [11].

Сучасна стратегія тромбопрофілактики при ендопротезуванні кульшового суглоба передбачає застосування антикоагулянтів, що дозволяє значно зменшити частоту ВТЕУ [3, 5, 16]. Однак, використання антикоагулянтів при ендопротезуванні кульшового суглоба потребує постійного контролю за станом системи зсідання крові для уникнення ВТЕУ та геморагічних ускладнень. Реакція системи гемостазу на травму є різною, що пов'язано з використанням різних технік ендопротезування, гетерогенністю популяції пацієнтів як за віком, так і за нозологією.

Враховуючи актуальність проблеми, метою нашого дослідження було вивчення змін основних показників системи зсідання крові хворих при ендопротезуванні кульшового суглоба.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Прооперовано 30 хворих, яким проведено ендопротезування кульшового суглоба з приводу переломів шийки стегнової кістки та ідіопатичного коксартрозу. Вік хворих становив від 23 до 90 років. Пацієнтам проводили профілактику ВТЕУ із застосуванням низькомолекулярних гепаринів (клексан та фраксипарин).

Аналіз стану системи зсідання крові хворих проводили до операції, на 1-шу, 3-тю, 7-у та 10–14-у добу після операції. Кров для дослідження брали пункцією ліктьової вени і негайно змішували з 3,8% розчином лимоннокислого натрію в пропорції 9:1. Для одержання плазми кров центрифугували при 1400 г [4].

Для загальної характеристики основних компонентів коагуляційного гемостазу проводили скринінговий тест — активований частковий

тромбопластиновий час (АЧТЧ) та протромбіновий час (ПЧ) виконували згідно [4].

Визначення вмісту фібриногену, розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) та D-димеру визначали за допомогою специфічних моноклональних антитіл [9].

Активність протеїну С (ПС) визначали за допомогою активатора ПС, отриманого з отрути щитомордника звичайного (*Agkistrodon halys halys*) із застосуванням хромогенного субстрату S2236 [7, 8].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Система гемостазу — одна з найбільш складних, лабільних та багатокомпонентних систем, яка відіграє важливу роль в життєдіяльності організму і розлади в її функціонуванні можуть бути причиною фатальних ускладнень та смерті пацієнтів. Актуальність проблеми тромбозів після ортопедичних втручань обумовлена особливостями даного оперативного втручання, під час якого відбувається скручування вен та додаткова травма ендотелію при екзотермічній реакції під час використання кісткового цементу [6, 17]. Обробка кульшової западини та каналу стегнової кістки призводить до вивільнення в кровоток великої кількості активаторів зсідання крові. Крововтрата під час ендопротезування призводить до зниження рівня природніх антикоагулянтів та інгібіторів фібринолізу [10, 15]. Все це призводить до того, що при ендопротезуванні кульшового суглоба існує високий ризик розвитку ВТЕУ.

Нами проведено контроль стану системи зсідання крові у пацієнтів, яким виконано ендопротезування з приводу ідіопатичного коксартрозу та перелому шийки стегнової кістки, з метою виявлення протромботичних та прогеморагічних станів. Дослідження проводили до операції, на 1-шу, 3-тю, 7-у та 10-14-у добу після операції. Для аналізу результатів створили дві групи: до першої групи віднесли результати показників стану системи зсідання крові пацієнтів, яких оперовано з приводу перелому шийки стегнової кістки (n=8), до другої групи — з приводу коксартрозу (n=13).

Для характеристики стану системи зсідання крові хворих визначали час зсідання плазми крові в тесті АЧТЧ та ПЧ, які є найбільш поширеними скринінговими тестами, що характеризують внутрішній та зовнішній шляхи системи зсідання крові. Крім того, було використано ряд методів для виявлення маркерів тромбофілії: визна-

чення вмісту фібриногену, розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК), D-димеру та активності інгібітору зсідання крові — ПС.

Аналіз результатів тесту АЧТЧ показав, що у хворих оперованих з приводу перелому шийки стегнової кістки скорочується час зсідання плазми крові у 57%, а після ендопротезування кульшового суглобу з приводу коксартрозу — у 31% хворих. Час зсідання плазми крові в тесті ПЧ подовжено, Міжнародні нормалізовані відношення становлять  $1,3 \pm 0,3$ .

Вміст фібриногену в плазмі крові хворих обох груп напередодні операції перевищує норму у 60% хворих (рис. 1).

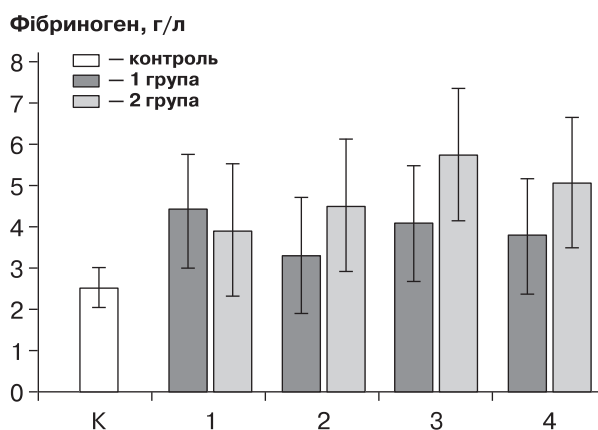


Рис. 1. Вміст фібриногену в плазмі крові пацієнтів при ендопротезуванні кульшового суглоба у першій та другій групі відповідно. К — норма, 1 — до операції, 2 — перша доба після операції, 3 — третя доба після операції, 4 — сьома доба після операції

Зазвичай підвищення вмісту фібриногену в плазмі крові, яке спостерігається при запальних процесах та оперативному втручанні, розглядається як загроза тромботичних ускладнень. Після оперативного втручання та до сьомої доби у 77% хворих відмічено значне підвищення вмісту фібриногену. Характерним є те, що показники вмісту фібриногену залишаються на досить високому рівні (від 4 до 7 г/л) на 14 добу після операції, тобто на момент закінчення стаціонарного лікування, в обох досліджуваних групах.

Аналіз показників РФМК та D-димеру показав, що їх вміст значно перевищує норму на всіх етапах дослідження стану системи зсідання крові в обох групах. Такий високий вміст маркерів тромбофілії в плазмі крові пацієнтів свідчить про активацію системи зсідання крові.

Однак, порівнюючи дві досліджувані групи, слід відмітити, що вміст РФМК у хворих після ендопротезування з приводу перелому шийки

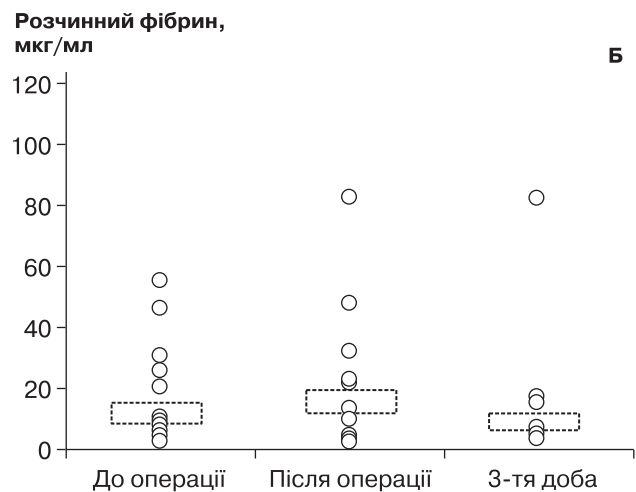
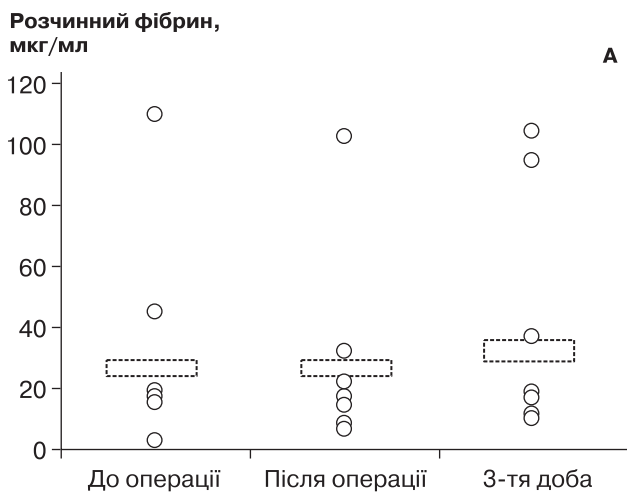


Рис. 2. Вміст розчинних фібрин-мономерних комплексів в плазмі крові пацієнтів при ендопротезуванні кульшового суглобу з приводу перелому шийки стегна (А) та коксартрозу (Б)

стегнової кістки (рис. 2А) значно перевищує такий у хворих при ендопротезуванні з приводу коксартрозу (рис. 2Б).

При ендопротезуванні з приводу коксартрозу підвищений вміст РФМК виявлено у 54% випадках, в той час як при операції з приводу перелому шийки стегнової кістки у всіх хворих виявлено високий вміст РФМК. В деяких випадках на 14 добу як в першій, так і в другій групі спостерігаються гіперкоагуляційні зміни в системі зсідання крові, що проявляється високим вмістом РФМК та D-димеру.

Крім того, що після операції знижується активність фізіологічного інгібітору системи зсідання крові — ПС у 43% хворих при переломі шийки стегнової кістки і у 31% — при коксартрозі (рис. 3).

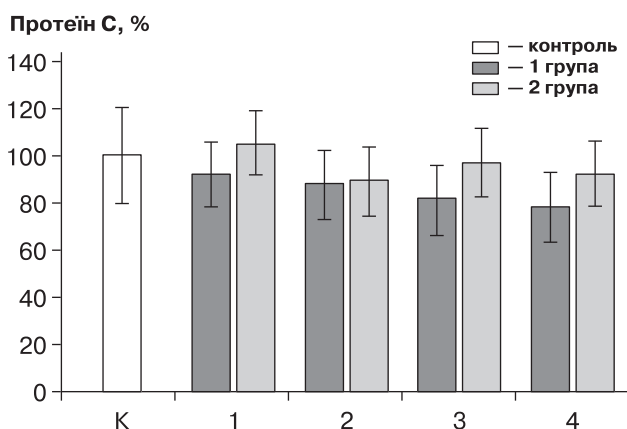


Рис. 3. Активність протеїну С в плазмі крові пацієнтів при ендопротезуванні кульшового суглоба у першій та другій групі відповідно: К — норма, 1 — до операції, 2 — перша доба після операції, 3 — третя доба після операції, 4 — сьома доба після операції

Відомо, що рівень D-димеру підвищується у хворих з тромбозом глибоких вен стегна, з тромбоемболією легеневої артерії та може підвищуватися після хірургічних втручань [6, 13]. Накопичення в плазмі крові D-димеру свідчить про активацію системи фібринолізу на фоні посилення активації коагуляційного каскаду. Концентрація D-димеру в плазмі крові пропорційна активності фібринолізу та кількості фібрину, що розщеплюється. D-димер має найбільш подовжений період напівжиття (24 години) у порівнянні з іншими маркерами тромбофілії (фібринопептиди А, фрагмент протромбіну 1+2), що дозволяє проводити його визначення з високим ступенем точності.

Для виявлення порушення балансу між системами зсідання крові і фібринолізу та виявленню ступеню гіперкоагуляції важливим є порівняльний аналіз співвідношення вмісту РФМК та D-димеру. Інформативність цих тестів при ендопротезуванні кульшового суглоба дозволяє контролювати ефективність антитромботичної терапії.

На всіх етапах лікування хворих після ендопротезування з приводу перелому шийки стегнової кістки (перша група) вміст D-димеру в плазмі крові перевищує норму в 4–5 разів (в окремих випадках у 10–12 разів). Після ендопротезування кульшового суглобу з приводу коксартрозу вміст D-димеру перевищує норму лише в 1,5–2,5 рази (у 30% хворих вміст D-димеру не перевищує норму) (рис. 4).

Виходячи з вищенаведеного, ми вважаємо, що для прогнозування тромботичних ускладнень необхідно враховувати співвідношення вмісту

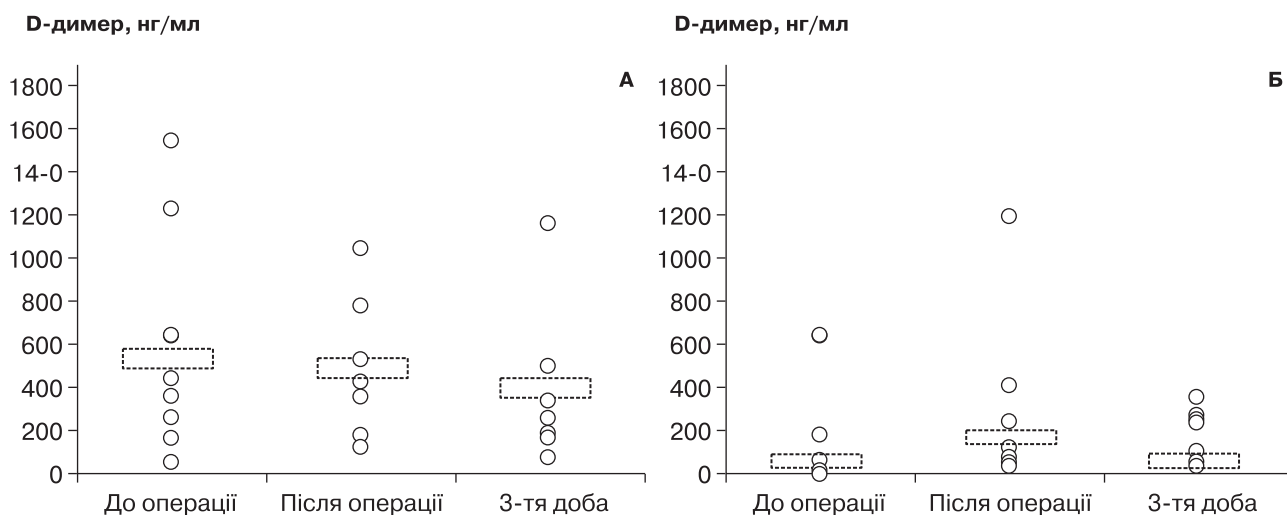


Рис. 4. Вміст D-димеру в плазмі крові пацієнтів при ендопротезуванні кульшового суглобу при переломі шийки стегнової кістки (А) та при коксартрозі (Б)

РФМК та D-димеру. Так, високий вміст РФМК та відсутність або незначний рівень D-димеру може розглядатися як загроза розвитку тромботичних ускладнень. Кореляція між вмістом D-димеру та РФМК свідчить про взаєморегуляцію між системою зсідання крові та фібринолізом, активація якого призводить до розщеплення фібрину і позитивного прогнозу.

Таблиця 1

**Частота відхилень від норми показників системи зсідання крові при ендопротезуванні з приводу переломів шийки стегнової кістки**

Показники	До операції	Після операції
РФМК	71%	100%
D-димер	86%	100%
Протеїн С	14%	71%

Таблиця 2

**Частота відхилень від норми показників системи зсідання крові при ендопротезуванні з приводу коксартрозу кульшового суглоба**

Показники	До операції	Після операції
РФМК	58%	54%
D-димер	8%	31%
Протеїн С	25%	38%

Наведені вище дані вказують на те, що при ендопротезуванні кульшового суглоба з приводу коксартрозу на фоні проведення профілактичної антитромботичної терапії препаратами низькомолекулярних гепаринів ступінь активації системи зсідання крові нижче, ніж у хворих при ендопротезуванні з приводу переломів шийки стегнової кістки. Така різниця перш за все обумовлена тим,

що оперативні втручання при переломах шийки стегнової кістки проводяться пацієнтам похилого віку на фоні можливих супутніх патологій, що може додатково впливати на поглиблення змін в системі зсідання крові, обумовлених травмою та оперативним втручанням.

Слід зазначити, що на момент закінчення стаціонарного лікування пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба показники фібриногену, РФМК та D-димеру значно перевищують норму, що свідчить про ризик розвитку ВТЕУ. Антиромботична терапія не виключає розвитку ускладнень, що обумовлює необхідність індивідуального підходу на етапі амбулаторного лікування і постійного лабораторного контролю.

## ВИСНОВКИ

Одночасне визначення вмісту фібриногену, РФМК, D-димеру та активності ПС є інформативними для виявлення активації системи зсідання крові, прогнозування розвитку тромботичних ускладнень та контролю ефективності антиромботичної терапії при ендопротезуванні кульшового суглоба.

Показано, що у хворих з переломом шийки стегнової кістки ступінь активації системи зсідання крові значно вищий, ніж у хворих при коксартрозі.

Високі показники маркерів тромбофілії протягом двох тижнів після операції вказують на необхідність подовження курсу антикоагулянтної профілактики під постійним лабораторним контролем.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективою подальших досліджень є вивчення не тільки показників коагуляційної та антикоагулянтної ланок системи зсідання крові, але і стану системи фібринолізу та процесу активації і агрегації тромбоцитів для розробки алгоритму діагностики тромботичних і геморагічних ускладнень та вибору оптимального способу тромбoproфілактики за хірургічних втручань при захворюваннях кульшового суглоба.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бокарев И.Н., Попова Л.В., Козлова Т.В. Тромбозы и противотромботическая терапия в клинической практике. — М.: ООО “Медицинское информационное агентство”, 2009. — 512 с.: ил.
2. Бернакевич А.И., Васильев С.А., Еськин Н.А. Состояние системы гемостаза у пациентов, подвергающихся эндопротезированию тазобедренного сустава // *Вестн. травматол. и ортопедии им. Н.Н. Приорова.* — 2009. — № 1. — С. 37–41.
3. Венозний тромбоемболізм: діагностика, лікування, профілактика. Міждисциплінарні клінічні рекомендації. — Київ, 2011.
4. Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. — М.—Тверь: ООО “Издательство “Триада”, 2005. — 227 с.
5. Наказ МОЗ України від 15.06.2007 р. № 329 “Про затвердження протоколів надання медичної допомоги з профілактики тромботичних ускладнень в хірургії, ортопедії і травматології, акушерстві та гінекології”. — Київ, 2007.
6. Особенности изменений в системе гемостаза при эндопротезировании тазобедренного сустава / Е.В. Рейно, И.П. Антропова, Н.Л. Кузнецова, А.И. Реутов // *Функциональная, инструментальная и лаб. диагностика.* — 2010. — № 2. — С. 47–51.
7. Платонова Т.М., Горницька О.В., Мороз Є.Д. Застосування активатора протеїну С з отрути щитомордника звичайного (*Agkistrodon halys halys*) для визначення активності протеїну С у плазмі крові за різних патологій // *Лаб. діагностика.* — 2001. — № 3. — С. 28–31.
8. Платонова Т.Н., Горницкая О.В. Выделение и свойства активатора протеина С из яда щитомордника обыкновенного (*Agkistrodon halys halys*) // *Укр. біохім. журнал.* — 2004. — Т. 76, № 3. — С. 62–67.
9. Растворимый фибрин и D-димер при нормально протекающей беременности и при угрозе ее прерывания / Э.В. Луговской, И.Н. Колесникова, Н.Э. Луговская, П.Г. Гриценко, Л.М. Литвинова, Г.К. Гоголинская, Е.Д. Ляшко, Е.П. Костюченко, В.Я. Голота, В.В. Курочка, С.В. Комисаренко // *Укр. биохим. журнал.* — 2006. — 78. — № 4. — С. 120–129.
10. Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Моханна М.И. и др. Эффективность применения транексамовой кислоты для уменьшения кровопотери при эндопротезировании тазобедренного сустава // *Вестн. травматол. и ортопедии им. Н.Н. Приорова.* — 2010. — № 1. — С. 29–34.
11. Binns M, Pho R: Femoral vein occlusion during hip arthroplasty // *Clinical Orthop. Relat. Res.* — 1990. — Vol. 255. — P. 168–172.
12. Committee for Good Practice Standards of the French Society for Anaesthesiology and Intensive Care (SFAR). Venous thromboembolism prevention in surgery and obstetrics: clinical practice guidelines / C.M. Samama, P. Albaladejo, D. Benhamou, M. Bertin-Maghit, N. Bruder, J.D. Doublet, S. Laversin, S. Leclerc, E. Marret, P. Mismetti, E. Samain, A. Steib // *Eur. J. Anaesthesiol.* — 2006. — Vol. 23. — P. 95–116.
13. Eichinger S., Minar E., Bialonczyk C. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism // *JAMA.* — 2003. — Vol. 290. — P. 1071–1074.
14. Geerts W.H., Pineo G.F., Heit J.A. Prevention of venous thromboembolism: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. — *Chest*, 2004, — Vol. 126: P. 338S–400S.
15. High-volume surgeons in regard to reductions in operating time, blood loss, and postoperative complications for total hip arthroplasty / H. Yasunaga, K. Tsuchiya, Y. Matsuyama, K. Ohe // *J. Orthop. Sci.* — 2009. — Vol. 14, № 1. — P. 3–9.
16. Prevention of Venous Thromboembolism: Evidence-Based Clinical Practice Guidelines American College of Chest Physicians (8th Edition) / W.H. Geerts, D. Bergqvist, G.F. Pineo, J.A. Heit, C. Samama, M.R. Lassen, C.W. Colwell // *Chest.* — 2008. — Vol. 133. — P. 381S–453S.
17. Prophylaxis against venous thromboembolic disease in patients having a total hip or knee arthroplasty / T.P. Sculco, C.W. Colwell Jr., V.D. Pellegrini Jr., G.H. Westrich, F. Bottner // *J. Bone Joint Surg. Am.* — 2002. — Vol. 84. — P. 466–477.

## СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

А.М. Рубленко, В.О. Фищенко, И.Н. Колесникова, Л.М. Литвинова, О.П. Костюченко Т.М. Чернышенко, Т.Н. Платонова, Э.В. Луговской

Проведено исследование состояния системы свертывания крови у пациентов оперированных по поводу эндопротезирования тазобедренного сустава до операции и в динамике послеоперационного периода. Сравнительный анализ содержания в плазме крови пациентов фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов, D-димера и снижения активности протеина С показал, что при эндопротезировании после перелома шейки бедра степень активации системы свертывания крови значительно выше, чем при эндопротезировании при коксартрозе. Маркеры тромбофилии остаются высокими и после завершения стационарного лечения, что свидетельствует о необходимости продолжения проведения антикоагулянтной терапии под постоянным лабораторным контролем.

## THE COAGULATION SYSTEM CHANGES IN PATIENTS AFTER TOTAL HIP REPLACEMENT

A.M. Rublenko, V.O. Fischenko, I.N. Kolesnikova, L.M. Litvinova, O.P. Kostyuchenko, T.M. Chernyshenko, T.N. Platonova, E.V. Lugovskoy

Investigation of coagulation system changes in patients after total hip replacement due to trauma and degenerative diseases was performed. According to the value of fibrinogen, soluble fibrin, D-dimer levels and activity of protein C, the activation of haemostasis in patients with total hip replacement was assumed. The activation of haemostasis proved to be higher after total hip replacement in patients with femoral neck fractures, than with hip osteoarthritis. After total hip replacement the markers of thrombophilia remain increased at the moment of discharge and require prolongation of anti-coagulant therapy.