

ТРОМБИНОГЕНЕЗ У ПАЦИЕНТОВ С АСЕПТИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТЬЮ ЭНДОПРОТЕЗА КОЛЕННОГО СУСТАВА И ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

М. В. Гиркало — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заместитель директора по лечебной работе НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, кандидат медицинских наук; **С. Г. Шахмартова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, старший научный сотрудник отдела фундаментальных и клинично-экспериментальных исследований, кандидат медицинских наук; **С. П. Шпиняк** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, младший научный сотрудник отдела инновационных технологий в травматологии и ортопедии, кандидат медицинских наук; **А. В. Мандров** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, заведующий операционным отделением; **М. Н. Козадаев** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, младший научный сотрудник отдела фундаментальных и клинично-экспериментальных исследований, кандидат медицинских наук; **Д. М. Пучиньян** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, главный научный сотрудник отдела фундаментальных и клинично-экспериментальных исследований, профессор, доктор медицинских наук.

THROMBINOGENESIS IN PATIENTS WITH ASEPTIC INSTABILITY OF KNEE ENDOPROSTHESIS AND PERIPROSTHETIC INFECTION

M. V. Girkalo — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Deputy Director for Clinical Care of Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, PhD; **S. G. Shakhmartova** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Senior Research Assistant of Department of Fundamental, Clinical and Experimental Research, PhD; **S. P. Shpinyak** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Junior Research Assistant of Department of Innovative Projects for Traumatology and Orthopedics, PhD; **A. V. Mandrov** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Head of Department of Surgery; **M. N. Kozadaev** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Junior Research Assistant of Department of Fundamental, Clinical and Experimental Research, PhD; **D. M. Puchinyan** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Chief Research Assistant of Department of Fundamental, Clinical and Experimental Research, Professor, DSc.

Дата поступления — 16.04.2020 г.

Дата принятия в печать — 04.06.2020 г.

Гиркало М. В., Шахмартова С. Г., Шпиняк С. П., Мандров А. В., Козадаев М. Н., Пучиньян Д. М. Тромбиногенез у пациентов с асептической нестабильностью эндопротеза коленного сустава и перипротезной инфекцией. Саратовский научно-медицинский журнал 2020; 16 (2): 478–484.

Цель: оценить состояние процесса тромбиногенеза у пациентов с перипротезной инфекцией и асептической нестабильностью эндопротеза, возникшими после первичной артропластики коленного сустава. **Материал и методы.** Обследовано 52 пациента с нестабильностью компонентов эндопротеза коленного сустава ($n=28$), купированной перипротезной инфекцией ($n=24$) и 18 здоровых лиц. Тромбиногенез изучали с помощью теста генерации тромбина (ТГТ) (коагулометр «Severon alpha», Австрия) с активаторами, содержащими 2 (RB) и 5 пмоль/мл (RC-low) тканевого фактора. В группах пациентов выделены две подгруппы: в 1-й подгруппе активатор RC-low усиливал тромбиногенез, во 2-й — угнетал по сравнению с эффектами активатора RB. **Результаты.** В 1-й подгруппе больных с асептической нестабильностью активатор RC-low вызывал хронометрический гипертромбиногенез, во 2-й — хронометрический и структурный гипотромбиногенез. У пациентов с перипротезной инфекцией эффекты активаторов RB и RC-low были сопоставимы. **Заключение.** У больных с асептическим расшатыванием имплантата и купированной перипротезной инфекцией, развившимися после первичного эндопротезирования коленного сустава, тест генерации тромбина выявляет нормальный, парадоксальный и инертный типы тромбиногенеза.

Ключевые слова: тромбиногенез, тест генерации тромбина, эндопротезирование коленного сустава, асептическая нестабильность, перипротезная инфекция.

Girkalo MV, Shakhmartova SG, Shpinyak SP, Mandrov AV, Kozadaev MN, Puchinyan DM. Thrombinogenesis in patients with aseptic instability of knee endoprosthesis and periprosthetic infection. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2020; 16 (2): 478–484.

Objective: To evaluate thrombinogenesis in patients with periprosthetic infection and aseptic loosening of endoprosthesis after primary knee arthroplasty. **Material and Methods:** 28 of 52 examined patients who suffered from the loosening of knee endoprosthesis components and 24 from periprosthetic infection; 18 healthy individuals were also

engaged into the study. Thrombinogenesis was analyzed with thrombin generation assay in an automated Ceveron alpha coagulometer (Technoclon, Austria) using RB and RC-low activators containing 2 and 5 pmol/ml of tissue factor respectively. Each of the main groups of patients was divided into two subgroups: in patients of the 1st subgroups RC-low activator aggravate thrombinogenesis while in the 2nd subgroups it inhibited the process as compared to the effects of RB activator. **Results:** In the 1st subgroup of patients with aseptic loosening RC-low activator caused chronometric hyperthrombinogenesis, and in the 2nd — both chronometric and structural ones. In patients with periprosthetic infection the effects of RB and RC-low activators were comparable. **Conclusion:** In patients with aseptic loosening of the implant and stopped periprosthetic infection that developed after primary knee replacement, the thrombin generation test reveals normal, paradoxical and inert types of thrombinogenesis.

Keywords: thrombinogenesis, thrombin generation assay, total knee replacement, aseptic instability, periprosthetic infection.

Введение. Несмотря на то что эндопротезирование коленного сустава является одной из самых эффективных и востребованных операций [1], удовлетворенность пациентов этим видом хирургического лечения составляет около 80%, что связано с сохранением болевого синдрома и развитием осложнений [2]. Для купирования данных состояний используется ревизионная артропластика коленного сустава, доля которой составляет в среднем 8% от общего числа всех выполняемых операций по замене суставов [3], соответственно при возрастающей частоте эндопротезирования коленного сустава во всем мире, неуклонно растет и число повторных ревизионных вмешательств.

Особенностью ревизионного эндопротезирования является более высокий процент послеоперационных осложнений. Это в первую очередь касается перипротезной инфекции и нестабильности имплантата [4]. Необходимо также отметить, что преимущественно пожилой возраст, гиподинамия, сопутствующие заболевания у данной категории пациентов способствуют формированию гиперкоагуляционного синдрома, являющегося одним из условий развития тромбоза. При полном отсутствии профилактики частота венозной тромбоэмболии у этих пациентов может достигать 40–80%, а смертность — 2% [5]. Несмотря на более высокий уровень сложности и травматичности ревизионной артропластики частота развития тромбоэмболических осложнений не отличается от таковой при первичном эндопротезировании сустава, что объясняется использованием единых методов профилактики [6].

Согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), медикаментозная профилактика осуществляется до тех пор, пока сохраняется риск развития ВТЭО — до восстановления предоперационного уровня двигательной активности больного. При этом у больных с ограниченной мобильностью, проходящих длительную реабилитацию, применение антикоагулянтов продлевают. Как правило, используют препараты низкомолекулярного гепарина, фондапаринукс, новые оральные антикоагулянты (ривароксабан, дабигатран, апиксабан) и механическую компрессию [7]. Негативным эффектом использования антикоагулянтов является риск возникновения кровотечения. Хотя применение антикоагулянтов очень редко вызывает серьезные кровотечения, их использование в течение первых 2 недель после первичного и ревизионного эндопротезирования коленного сустава обычно способствует отеку конечности и возникновению кровоизлияния. Эти осложнения могут вызывать беспокойство у пациентов и отсрочить начало физиче-

ских упражнений, что приводит к ухудшению клинических результатов [8].

Предполагается, что образование гематом после эндопротезирования коленного сустава связано с различными факторами, такими как: использование блокады бедренного нерва на фоне приема антикоагулянта [8], послеоперационное дренирование сустава [9–11], применение жгута во время операции [12, 13], послеоперационная антикоагулянтная профилактика венозных тромботических осложнений [14] и послеоперационное позиционирование нижних конечностей [15, 16]. Тем не менее конкретные причины возникновения гематомы после эндопротезирования коленного сустава остаются неясными.

Большое значение придается изучению состояния системы свертывания крови. В работе [17] продемонстрирована связь между образованием гематомы и изменениями показателей коагулограммы у больных, перенесших тотальную артропластику коленного сустава. В данном исследовании выявлена разная реакция системы свертывания крови на операционный стресс, что было расценено как нарушение ее адаптивных свойств.

В настоящее время внимание исследователей сосредоточено на изучении нового интегрального теста, регистрирующего динамику образования и инактивации ключевого фермента гемостаза — тромбина, который дает возможность оценить функциональное состояние системы гемостаза в целом [18] и выявить адаптационные ее возможности [19].

Все изложенное свидетельствует о важности изучения функционального состояния системы свертывания крови у больных, в частности, нуждающихся в ревизионном эндопротезировании коленного сустава.

Цель: оценить состояние процесса тромбогенеза у пациентов с перипротезной инфекцией и с асептической нестабильностью эндопротеза, возникшими после первичной артропластики коленного сустава.

Материал и методы. В период с октября 2018 по декабрь 2020 г. обследовано 52 пациента, в том числе 28 — с асептической нестабильностью и 24 — с перипротезной инфекцией, возникшими после первичной тотальной артропластики коленного сустава, которые поступили в клинику НИИТОН Саратовского ГМУ им. В. И. Разумовского для выполнения ревизионного эндопротезирования по поводу развившихся осложнений. Мужчин было 5, женщин — 47. Возраст больных был в пределах от 51 до 77 лет (Me возраста = 66; $Q_{25\%}$ = 60; $Q_{75\%}$ = 71). Критериями включения пациентов в исследование были такие осложнения первичной артропластики коленного сустава как асептическое расшатывание элементов эндопротеза или развившаяся перипротезная инфекция (срок после купирования не менее 3 месяцев), а также информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения из исследования являлись отказ от исследования, наличие сведений о тромботических и геморрагических осложнениях после эндо-

протезирования коленного сустава, сопутствующие системные заболевания опорно-двигательной системы, наличие хронических заболеваний в стадии обострения, острые инфекционные заболевания, отклонения в поведении. Срок от первичной артропластики до настоящего обследования составил в группе с инфекционными осложнениями в среднем 2,2 года (от 3 до 70 месяцев), в группе с неинфекционными осложнениями — 3 года (от 12 до 133 месяцев). После первичного эндопротезирования коленного сустава антикоагулянтная профилактика проводилась низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин натрий, далтепарин натрий) или новыми оральными антикоагулянтами (дабигатран этексилат, ривароксабан) в течение не менее 5–6 недель послеоперационного периода в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоемболических осложнений (ВТЭО) [7]. Последний прием антикоагулянтных препаратов был завершён не менее как за полгода до поступления больного в стационар для проведения повторной артропластики.

Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от возникшего осложнения эндопротезирования коленного сустава — асептической нестабильности или перипротезной инфекции. Контрольную группу составили 18 практически здоровых людей в возрасте от 45 до 69 лет (Me возраста = 57,5; Q25% = 49; Q75% = 65), среди которых было 5 мужчин и 13 женщин. По половым и возрастным признакам между контрольной и основной группами были различия. Соотношение мужчин и женщин в контрольной группе составляло 1:3, а в основной — 1:9. В контрольной группе возраст пациентов был статистически значимо меньше, чем в основной ($p=0,001$).

Состояние тромбогенеза оценивали неоднократно накануне выполнения реэндопротезирования коленного сустава. Для оценки состояния процесса образования тромбина использовали тест генерации тромбина (ТГТ) с двумя активаторами RB и RC-low, содержащими тканевой фактор соответственно в концентрациях 2 и 5 пмоль/мл. В работе использовали автоматический коагулометр «Severon alpha» (Technoclonе, Австрия). На кривой ТГТ анализировали следующие показатели: t-lag — латентное время тромбообразования (мин), tt-peak — время достижения максимального количества тромбина (мин), peak — максимальное количество тромбина (нмоль), VI — индекс скорости образования тромбина (нмоль/мин), AUC — площадь под кривой, отражающую эндогенный тромбогенный потенциал (ЭТП, нмоль/мин).

Тест генерации тромбина, использованный в качестве функциональной пробы, позволяет выявить особенности протекания процесса тромбообразования путем сопоставления значений показателей, полученных в ответ на действие активатора RB с малой концентрацией тканевого фактора, и активатора RC-low с более высокой концентрацией иницирующего агента [19]. Результаты данного теста нами трактуются как хронометрический гипо- или гипертромбогенез, когда активатор RC-low, соответственно, вызывает увеличение или укорочение показателей латентного времени тромбообразования (t-lag) и/или времени достижения максимального количества тромбина (tt-peak), структурный гипо- или гипертромбогенез, когда действие данного активатора, соответственно, уменьшает или увеличивает максимальное количество тромбина (peak), индекс

скорости образования тромбина (VI) и/или эндогенный тромбогенный потенциал (AUC). Наконец, ответ на действие активатора RC-low может быть сопоставим с исходной картиной тромбогенеза, полученной при использовании активатора RB, что свидетельствует об ареактивности (инертности) процесса образования тромбина.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью компьютерной программы Statistica 10.0. После проверки вариационных рядов на нормальность распределения по Шапиро — Уилку дальнейшие действия осуществляли непараметрическими методами, так как распределение было отличным от нормального. Определяли медиану (Me), 25%-й и 75%-й квартили. При сравнении вариационных рядов между собой использовали *U*-критерий Манна–Уитни. Нулевую гипотезу отвергали при статистической значимости $p<0,05$.

Результаты. Результаты анализа кривых ТГТ у больных с асептической нестабильностью и перипротезной инфекцией представлены в табл. 1.

Как видно из данных, представленных в табл. 1, у лиц контрольной группы активатор RC-low вызывает ускорение начальных этапов процесса образования тромбина (укорочение значений показателей t-lagRC и tt-peakRC по отношению к t-lagRB и tt-peakRB, соответственно) и статистически значимое увеличение эндогенного тромбогенного потенциала (увеличение AUC-RC по отношению к AUC-RB; $p_1<0,05$). Данную картину можно расценить как адекватную физиологическую реакцию системы гемостаза на более сильный раздражитель. Иная ситуация наблюдается у пациентов с асептической нестабильностью имплантата и купированной перипротезной инфекцией. У больных с асептической нестабильностью наблюдается тенденция к активации начальных этапов образования тромбина в ответ на малую концентрацию активатора сопровождается развитием структурного гипертромбогенеза. У пациентов с перипротезной инфекцией малая концентрация активатора вызывает развитие хронометрического и структурного гипертромбогенеза. Изменения показателей ТГТ при использовании малой концентрации активатора и при асептической нестабильности, и при перипротезной инфекции отражают повышенную готовность системы гемостаза к действию стрессорных факторов. Вместе с тем более высокая концентрация активатора в обеих группах больных не приводит к существенным изменениям значений как хронометрических, так и структурных показателей ТГТ (табл. 1).

Полученные результаты отражают повышенную активность системы гемостаза у больных с асептической нестабильностью и перипротезной инфекцией, на фоне которой дополнительные, даже малые по силе, иницирующие воздействия ускоряют процесс свертывания крови, но на более высокие концентрации тканевого фактора проявляется защитная реакция, направленная на дальнейшее сдерживание процесса активации тромбогенеза.

С учетом неоднородности групп больных по реакции процесса тромбообразования на действие малой и более высокой концентраций тканевого фактора каждая группа пациентов была разбита на две подгруппы. В 1-й подгруппе отмечалась физиологическая зависимость между силой раздражения (активаторы RB и RC-low) и ответом системы гемостаза на некоторые параметры ТГТ. Так, на активатор RC-low с более высокой концентрацией тканевого фактора регистрировали укорочение

хронометрических показателей по сравнению с ответом системы на активатор RB с малой концентрацией инициатора тромбиногенеза ($t\text{-lagRB} > t\text{-lagRC}$; $tt\text{-peakRB} > tt\text{-peakRC}$), во 2-й подгруппе реакция была противоположной: на большую концентрацию тканевого фактора наблюдалось удлинение значений

хронометрических параметров ($t\text{-lagRB} < t\text{-lagRC}$; $tt\text{-peakRB} < tt\text{-peakRC}$).

Характер изменений значений показателей ТГТ в подгруппах пациентов с асептической нестабильностью эндопротеза коленного сустава приведен в табл. 2.

Таблица 1

Показатели ТГТ у лиц контрольной группы и пациентов с асептической нестабильностью и перипротезной инфекцией, развившимися после первичного эндопротезирования коленного сустава (Me; $Q_{25\%}$; $Q_{75\%}$)

Показатели		Контрольная группа (n=18)	Асептическая нестабильность (n=28)	Перипротезная инфекция (n=24)
RB (TF 2 пмоль/мл)	t-lag, мин	16,1 12,1–18,8	11,9 9,3–15,7	10,4 6,0–13,5 $p_2 < 0,01$
	tt-peak, мин	26,0 20,3–29,1	20,3 15,9–25,6	16,2 13,7–22,1 $p_2 < 0,001$
	peak, нмоль/л	61,0 52,2–79,8	108,4 77,8–151,5 $p_2 < 0,01$	108,7 60,5–205,6 $p_2 < 0,05$
	VI, нмоль/мин	6,6 5,2–9,8	12,8 8,6–21,3 $p_2 < 0,01$	13,1 7,2–30,8 $p_2 < 0,01$
	AUC, нмоль/мин	1020,3 949,1–1226,4	1705,8 1357,7–2057,1 $p_2 < 0,001$	1626,6 1212,4–2259,0 $p_2 < 0,01$
RC-low (TF 5 пмоль/мл)	t-lag, мин	7,3 6,2–10,9 $p_1 < 0,001$	11,9 6,8–18,1	8,9 6,0–14,4
	tt-peak, мин	15,8 13,0–19,8 $p_1 < 0,001$	21,1 13,5–30,1	15,6 12,5–23,6
	peak, нмоль/л	77,7 55,2–85,6	100,7 56,1–135,6	104,8 51,9–139,7
	VI, нмоль/мин	10,2 5,7–11,8	12,5 5,5–19,2	13,2 5,7–22,6
	AUC, нмоль/мин	1247,6 1037–1481,9 $p_1 < 0,05$	1662,0 1017,3–2011,8	1546,2 1016,8–2040,9

Примечание: p_1 — значимость различий внутри группы; p_2 — значимость различий по отношению к контрольной группе.

Таблица 2

Показатели ТГТ у лиц контрольной группы и больных с асептическим расшатыванием эндопротеза коленного сустава 1-й и 2-й подгрупп (Me; $Q_{25\%}$; $Q_{75\%}$)

Показатели	Контрольная группа (n=18)	Асептическое воспаление		
		1-я подгруппа ($t\text{-lagRB} > t\text{-lagRC}$; $tt\text{-peakRB} > tt\text{-peakRC}$) (n=16)	2-я подгруппа ($t\text{-lagRB} < t\text{-lagRC}$; $tt\text{-peakRB} < tt\text{-peakRC}$) (n=12)	
RB (TF 2 пмоль/мл)	t-lag, мин	16,1 12,1–18,8	11,4 9,7–15,7	13,7 8,6–15,7
	tt-peak, мин	26,0 20,3–29,1	19,9 16,5–25,3	23,9 15,3–25,8
	peak, нмоль/л	61,0 52,2–79,8	121,5 90,0–159,3 $p_2 < 0,001$	84,2 54,8–143,4
	VI, нмоль/мин	6,6 5,2–9,8	16,7 9,2–22,3 $p_2 < 0,001$	10,5 7,4–17,4
	AUC, нмоль/мин	1020,3 949,1–1226,4	1776,3 1450,0–2057,0 $p_2 < 0,001$	1554,4 1162,3–2159,4 $p_2 < 0,05$

Показатели		Контрольная группа (n=18)	Асептическое воспаление	
			1-я подгруппа (t-lagRB>t-lagRC; tt-peakRB>tt-peakRC) (n=16)	2-я подгруппа (t-lagRB<t-lagRC; tt-peakRB<tt-peakRC) (n=12)
RC-low (TF 5 пмоль/мл)	t-lag, мин	7,3 6,2–10,9 $p_1 < 0,001$	7,2 6,3–11,9 $p_1 < 0,01$	18,1 13,7–22,5 $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,01$
	tt-peak, мин	15,8 13,0–19,8 $p_1 < 0,001$	14,0 12,7–21,2 $p_1 < 0,01$	30,6 23,1–33,85 $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,001$
	peak, нмоль/л	77,7 55,2–85,6	119,9 89,1–139,7	60,4 44,9–106,4 $p_3 < 0,05$
	VI, нмоль/мин	10,2 5,7–11,8	16,6 10,6–21,0	5,5 4,2–11,3 $p_3 < 0,05$
	AUC, нмоль/мин	1247,6 1037–1481,9 $p_1 < 0,05$	1851,5 1421,6–2027,6	1079,8 877,9–1695,0 $p_3 < 0,05$

Примечание: p_1 — значимость различий внутри группы; p_2 — значимость различий по отношению к контрольной группе; p_3 — значимость различий по отношению к 1-й подгруппе больных с асептической нестабильностью.

У больных 1-й подгруппы с асептическим расшатыванием имплантата активатор RB вызывал развитие тенденции к хронометрическому и статистически значимому структурному тромбогенезу. Значения показателей ТГТ при применении активатора RC-low существенно не отличались от таковых при инициации процесса активатором RB (табл. 2).

У пациентов 2-й подгруппы при инициации процесса тромбообразования активатором RB показатели ТГТ практически соответствовали значениям контрольной группы, в то же время эндогенный тромбиновый потенциал был повышен (AUC, $p_2 < 0,05$). В ответ на действие активатора RC-low развивался хронометрический гипотромбиногенез по отношению к контрольным значениям (t-lag, $p_2 < 0,001$; tt-peak, $p_2 < 0,01$), при этом структурные показатели регистрировали сдвиг в сторону нормализации тромбинового потенциала плазмы. Вместе с тем внутри этой подгруппы сдвиги хронометрических и структурных параметров ТГТ, вызванные активатором RC-low, свидетельствуют о снижении активности процесса тромбообразования по сравнению с исходной картиной, полученной при стимуляции тромбогенеза малой концентрацией тканевого фактора (табл. 2). Такая реакция плазменного звена системы гемостаза носит парадоксальный характер и чревата развитием кровоточивости, вплоть до геморрагических осложнений, так как можно предположить, что адаптационные механизмы не обеспечивают адекватный ответ на ситуационный вызов.

В табл. 3 представлены изменения показателей ТГТ у больных с перипротезной инфекцией 1-й и 2-й подгрупп.

В 1-й подгруппе больных с перипротезной инфекцией обращает внимание «инертность» процесса тромбогенеза при использовании как активатора RB, так и активатора RC-low. Во 2-й подгруппе в ответ на активатор RB выявлен статистически значимый хронометрический тромбогенез (t-lag, $p_2 < 0,001$; tt-peak, $p_2 < 0,001$), сопряженный с повышением эндогенного тромбинового потенциала (AUC, $p_2 < 0,05$). При применении активатора RC-low значения показателей ТГТ аналогичны значениям, полученным

при использовании активатора RB, и соответствуют контрольным данным.

Обсуждение. При эндопротезировании коленного сустава высок риск развития венозного тромбоза или кровотечения. Одной из актуальных задач хирургии является поиск прогностических критериев, позволяющих в предоперационный период оценить вероятность возникновения тромботических и геморрагических осложнений. Ключевым фактором в каскаде свертывания крови является протеолитический фермент тромбин [20], от количества и активности которого в определенной степени зависит формирование полноценной гемостатической пробки. В настоящее время регистрацию процесса тромбогенеза осуществляют с помощью теста генерации тромбина, который рассматривают как функциональный метод, позволяющий оценить риск кровотечения или тромбообразования [18].

Полученные результаты отражают различные по характеру и интенсивности реакции процесса образования тромбина на малую (активатор RB) и более высокую концентрацию тканевого фактора (активатор RC-low) у пациентов с асептическим расшатыванием эндопротеза и перипротезной инфекцией. Если в группе больных с асептической нестабильностью эндопротеза в ответ на действие активатора RB регистрируется структурный гипертромбиногенез, то в группе пациентов с перипротезной инфекцией — хронометрический и структурный, что свидетельствует об исходно более высокой интенсивности процесса образования тромбина при инфекционной природе воспаления. Интересно и то, что в подгруппах пациентов с купированной перипротезной инфекцией более сильный по воздействию активатор RC-low вызывает такие же по интенсивности изменения в тромбогенезе, как и активатор RB, что можно интерпретировать как ареактивность процесса образования тромбина. Такую реакцию процесса образования тромбина характеризуют как инертную.

Деление групп больных на подгруппы по принципу наличия адекватной реакции тромбообразования, когда действие активатора с большей концентрацией тканевого фактора вызывает и более выраженную

Таблица 3

Показатели ТГТ у лиц контрольной группы и больных с перипротезной инфекцией коленного сустава
1-й и 2-й подгрупп (Me; Q_{25%}, Q_{75%})

Показатели		Контрольная группа (n=18)	Перипротезная инфекция	
			1-я подгруппа (t-lagRB>t-lagRC; tt-peakRB>tt-peakRC) (n=10)	2-я подгруппа (t-lagRB<t-lagRC; tt-peakRB<tt-peakRC) (n=14)
RB (TF 2 пмоль/мл)	t-lag, мин	16,1 12,1–18,8	12,7 11,5–19,5	6,6 5,0–10,7 p₂<0,001; p₃<0,01
	tt-peak, мин	26,0 20,3–29,1	20,6 19,2–28,4	13,9 12,2–17,1 p₂<0,001; p₃<0,05
	peak, нмоль/л	61,0 52,2–79,8	108,7 80,4–139,5	100,6 57,6–275,4
	VI, нмоль/мин	6,6 5,2–9,8	13,1 8,9–16,7	11,4 6,9–37,5
	AUC, нмоль/мин	1020,3 949,1–1226,4	1593,2 1252,8–2014,9	1755,2 1204,4–2425,8 p₂<0,05
RC-low (TF 5 пмоль/мл)	t-lag, мин	7,3 6,2–10,9 p₁<0,001	12,8 7,7–20,3	7,0 5,0–12,8
	tt-peak, мин	15,8 13,0–19,8 p₁<0,001	21,2 14,1–29,4	15,1 11,2–20,1
	peak, нмоль/л	77,7 55,2–85,6	113,8 52,0–138,6	90,8 51,9–169,6
	VI, нмоль/мин	10,2 5,7–11,8	14,6 5,8–20,4	11,5 5,6–32,5
	AUC, нмоль/мин	1247,6 1037–1481,9 p₁<0,05	1546,2 1106,7–1882,8	1512,2 956,9–2063,5

Примечание: p₁ — значимость различий внутри группы, p₂ — значимость различий по отношению к контрольной группе; p₃ — значимость различий по отношению к 1-й подгруппе больных с перипротезной инфекцией.

реакцию тромбогенеза (первые подгруппы в каждой группе), или неадекватной реакции, когда более сильный активатор угнетает тромбогенез по сравнению с эффектом от малой концентрации тканевого фактора (вторые подгруппы в каждой группе), позволил выявить внутри групп различия в ответе процесса тромбообразования на использованные активаторы.

У больных с асептической нестабильностью 1-й подгруппы (lagRB>t-lagRC; tt-peakRB>tt-peakRC) действие активатора RC-low вызывает укорочение хронометрических параметров ТГТ по сравнению с эффектом, полученным при использовании активатора RB, в то время как пиковая концентрация тромбина и эндогенный тромбиновый потенциал остаются без изменений. Данную картину следует рассматривать как адекватную реакцию процесса тромбогенеза.

У представителей 2-й подгруппы пациентов с асептической нестабильностью (t-lagRB<t-lagRC и tt-peakRB<tt-peakRC) наблюдается парадоксальная реакция на активатор RC-low в виде хронометрических изменений показателей ТГТ в сторону замедления тромбогенеза и снижения тромбинового потенциала плазмы, при том что на малую концентрацию тканевого фактора был получен ответ, аналогичный значениям в контрольной группе и 1-й подгруппе. Данную картину можно расценить как свидетельство

наличия у больных с асептической нестабильностью 2-й подгруппы риска повышенной кровоточивости.

У пациентов с перипротезной инфекцией 1-й подгруппы (lagRB>t-lagRC; tt-peakRB>tt-peakRC) показатели ТГТ, отражающие исходное состояние процесса тромбогенеза, соответствуют аналогичным контрольным параметрам исходного состояния. Однако более сильный активатор не вносит статистически значимых изменений в процесс образования тромбина. Отсутствие реакции на активатор RC-low позволяет нам говорить об инертности изучаемого процесса у пациентов с инфекционным воспалением.

У больных с перипротезной инфекцией 2-й подгруппы исходный фон тромбогенеза характеризуется статистически значимым укорочением хронометрических параметров t-lagRB и t-lagRC-low и увеличением эндогенного тромбинового потенциала (AUC) по сравнению с контрольными данными, что указывает на исходно высокую готовность плазменного звена системы гемостаза к генерации тромбина. Более высокая концентрация тканевого фактора не изменяет исходного фона образования тромбина. В данном случае мы снова сталкиваемся с инертностью процесса тромбообразования.

Таким образом, нами получено три типа изменений процесса тромбогенеза на активатор RC-low по сравнению с исходным фоном. В 1-й подгруппе больных с асептической нестабильностью эндопротеза зарегистрирован адекватный ответ в виде

развития хронометрического гипертромбогенеза. Во 2-й подгруппе больных с данной патологией на активатор RC-low по отношению к исходным данным развивается парадоксальная реакция в виде хронометрического и структурного гипотромбогенеза, что не исключает риска развития геморрагических осложнений при поступлении в кровоток массивных количеств тромбина. В 1-й и 2-й подгруппах больных с перипротезной инфекцией реакция тромбогенеза на активатор RC-low не отличается от такового ответа на активатор RB, то есть от исходных данных, что является свидетельством ареактивности процесса образования тромбина. Состояние ареактивности биологических систем расценивается как риск возникновения осложнений. В наших случаях речь идет о повышенной опасности развития тромботических эксцессов, особенно у больных с перипротезной инфекцией 2-й подгруппы, у которых исходно выявляется состояние повышенной склонности к образованию тромбина.

Полученные нами результаты оценки состояния процесса образования тромбина у больных с асептическими и инфекционными воспалительными осложнениями после первичного эндопротезирования коленного сустава выдвинули ряд вопросов, которые предваряют дальнейшие исследования, направленные на изучение реактивности процесса тромбогенеза в динамике до и после выполнения ревизионно-эндопротезирования, в сопоставлении с объемом интра- и постоперационной кровопотери и данными проведения ультразвуковой доплерографии сосудов нижних конечностей на выявление тромбоза вен. Это позволит более четко определить прогностическую значимость реакций тромбогенеза при выполнении функциональной пробы на основе ТГТ *in vitro*.

Выводы. У больных с асептическим расшатыванием имплантата и купированной перипротезной инфекцией, развившимися после первичного эндопротезирования коленного сустава, тест генерации тромбина выявляет нормальный, парадоксальный и инертный типы тромбогенеза.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках государственного задания НИИТОН ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России «Оптимизация тактики диагностического поиска и лечения скрытой перипротезной инфекции области коленного сустава». Регистрационный номер АААА-А18-118020290181-3.

References (Литература)

1. Kurtz S, Ong K, Lau E, et al. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89 (4): 780–5. DOI: 10.2106/JBJS. F. 00222.
2. Bourne RB, Chesworth BM, Davis AM, et al. Patient satisfaction after total knee arthroplasty: who is satisfied and who is not? *Clin Orthop Relat Res* 2010; (468): 57–63. DOI: 10.1007/s11999-009-1119-9.
3. Vielgut I, Kastner N, Pichler K, et al. Application and surgical technique of total knee arthroplasties: a systematic comparative analysis using worldwide registers. *International Orthopaedics* 2013; 37: 1465–9. DOI: 10.1007/s00264-013-1933-2.
4. Tay KS, Lo NN, Yeo SJ, et al. Revision total knee arthroplasty: causes and outcomes. *Ann Acad Med Singapore*, 2013; 42 (4): 178–83.

5. Lieberman JR, Pensak MJ. Prevention of venous thromboembolic disease after total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2013; 95 (19): 1801–11. DOI: 10.2106/JBJS. L. 01328.

6. Lee S, Hwang JI, Kim Y, et al. Venous thromboembolism following hip and knee replacement arthroplasty in Korea: A nationwide study based on claims registry. *J Korean Med Sci* 2016; 31 (1): 80–8. DOI: 10.3346/jkms. 2016.31.1.80.

7. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEO). *Phlebology* 2015; 2 (4): 2–51. Russian (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО). *Флебология* 2015; 2 (4): 2–51).

8. Idstrup C, Sawhney M, Nix C, et al. The incidence of hematoma formation in patients with continuous femoral catheters following total knee arthroplasty while receiving rivaroxaban as thromboprophylaxis: an observational study. *Reg Anesth Pain Med* 2014; 39 (5): 414–17. DOI: 10.1097/AAP. 000000000000127.

9. Kang Y, Zhang ZJ, Fu M, et al. Blood transfusion and drainage catheter clamping are associated with haematoma formation at the surgical site after total knee arthroplasty: an analysis of 102 unilateral cases. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2013; 23 (2): 219–24. DOI: 10.1007/s00590-012-0958-3.

10. Liu XH, Fu PL, Wang SYe, et al. The effect of drainage tube on bleeding and prognosis after total knee arthroplasty: a prospective cohort study. *J Orthop Surg Res* 2014; (9): 27. DOI: 10.1186/1749-799X-9-27.

11. Esler CN, Blakeway C, Fiddian NJ. The use of a closed-suction drain in total knee arthroplasty. A prospective, randomised study. *J Bone Joint Surg Br* 2003; 85 (2): 215–17.

12. Fan Y, Liu Y, Lin J, et al. Drainage does not promote post-operative rehabilitation after bilateral total knee arthroplasties compared with nondrainage. *Chin Med Sci J* 2013; 28 (4): 206–10. DOI: 10.1016/s1001-9294 (14) 60003-1.

13. Li B, Wen Y, Wu H, et al. The effect of tourniquet use on hidden blood loss in total knee arthroplasty. *Int Orthop* 2009; 33 (5): 1263–8. DOI: 10.1007/s00264-008-0647-3.

14. Zou Y, Tian S, Wang Y, et al. Administering aspirin, rivaroxaban and low-molecular-weight heparin to prevent deep venous thrombosis after total knee arthroplasty. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014; 25 (7): 660–4. DOI: 10.1097/MBC. 0000000000000121.

15. Li B, Wen Y, Liu D, Tian L. The effect of knee position on blood loss and range of motion following total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2012; 20 (3): 594–9. DOI: 10.1007/s00167-011-1628-4.

16. Ma T, Khan RJ, Carey Smith R, et al. Effect of flexion/extension splintage post total knee arthroplasty on blood loss and range of motion — a randomised controlled trial. *Knee* 2008; 15 (1): 15–9. DOI: 10.1016/j. knee. 2007.09.004.

17. Ning L, Simin L, Cheanglek H, et al. Changes in coagulation functions and hemorheological parameters may predict hematoma formation after total knee arthroplasty. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research* 2016; (11): 35. DOI: 10.1186/s13018-016-0370-5.

18. Luna-Zajzar H, Gonzalez-Moncada AI, Padilla-Lopez EL, et al. Thrombin generation and international normalized ratio in inherited thrombophilia patients receiving thromboprophylactic therapy. *Thromb Res* 2015; 136 (6): 1291–8. DOI: 10.1016/j. thromres. 2015.10.026.

19. Puchinyan DM, Shakhmartova SV, Vorobyova IS. Thrombin generation test in the assessment of the adaptation possibilities of the hemocoagulation system in patients with degenerative-dystrophic diseases of joints. *Thrombosis, Hemostasis and Rheology* 2019; (4): 39–46. Russian (Пучиньян Д. М., Шахмартова С. Г., Воробьева И. С. Тест генерации тромбина в оценке адаптационных возможностей системы гемоккоагуляции у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями суставов. *Тромбоз, гемостаз и реология* 2019; (4): 39–46). DOI: 10.25555/THR. 2019.4.0898.

20. Espitia O, Fouassier M. Thrombin generation test. *Rev Med Interne* 2015; 36 (10): 690–3. DOI: 10.1016/j. revmed. 2015.04.013.