

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

БОРИН ВЛАДИСЛАВ ВАСИЛЬЕВИЧ

**ВЛИЯНИЕ ВИДА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ НА
СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ОБЪЕМ КРОВОПОТЕРИ ПРИ
ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
В. Е. Шипаков

Томск – 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОПАСНОСТИ И ОСЛОЖНЕНИЯ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	10
1.1 Травматичность операции тотального эндопротезирования тазобедренного сустава.....	10
1.2 Особенности кровопотери при хирургическом вмешательстве на тазобедренном суставе.....	14
1.3 Причины развития и факторы риска тромботических осложнений при эндопротезировании крупных суставов.....	18
1.4 Клиническое значение послеоперационного болевого синдрома.....	21
1.5 Особенности послеоперационного обезболивания в ортопедии.....	23
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
2.1 Общая характеристика клинического материала.....	32
2.2 Характеристика методов исследования.....	37
2.2.1 Исследование функционального состояния системы гемостаза.....	38
2.2.2 Исследование гематологических показателей.....	45
2.2.3 Определение объема кровопотери.....	45
2.2.4 Определение уровня «стресс-гормонов».....	46
2.2.5 Оценка послеоперационного обезболивания.....	47
2.2.6 Математический анализ полученных результатов.....	47
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	48
3.1 Функциональное состояние системы гемостаза на этапах исследования.....	48
3.2 Исследование показателей красной крови.....	58

3.3 Определение объема кровопотери и использования компонентов донорской крови.....	61
3.4 Определение уровня «стресс-гормонов».....	63
3.5 Оценка послеоперационного обезболивания.....	65
3.6 Послеоперационные осложнения, связанные с изменениями в системе гемостаза.....	66
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	69
ВЫВОДЫ.....	76
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	78
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	79
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	81
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.....	99

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

В настоящее время отмечается увеличение частоты дегенеративного, метаболического и травматического поражения крупных суставов [106; 103; 75; 140; 125]. Причем, дегенеративно-дистрофические поражения тазобедренного сустава занимают первое место среди аналогичных поражений других суставов, составляя 1–2 % от всей патологии опорно-двигательной системы [86; 27; 76; 176; 144].

Низкая эффективность консервативных мероприятий с последующей непродолжительной ремиссией привели к тому, что хирургический метод лечения повреждений и заболеваний тазобедренного сустава стал ведущим, а наиболее эффективным является эндопротезирование, которое позволяет восстановить опороспособность бедра, добиться достаточной амплитуды движений, избавить пациента от боли и хромоты, вернуть его к активному образу жизни [12; 104; 42; 76; 132; 154; 175].

Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава относится к числу наиболее травматичных вмешательств в ортопедии и обусловлено влиянием на организм самой операции, выраженного послеоперационного болевого синдрома, сопутствующей кровопотери и высокого риска развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО) [96; 82; 103; 132; 122]. В результате этого происходит развитие так называемого хирургического «стресс-ответа», приводящего к нарушению различных органов и систем [66; 19; 61; 113; 134; 155]. Поэтому неслучайно, начиная с раннего послеоперационного периода должна обеспечиваться мощная антистрессовая защита, основанная, в первую очередь, на адекватном послеоперационном обезболивании.

В последние годы стало возможным улучшение качества послеоперационного обезбоживания в связи с мультимодальным подходом и

широким применением регионарных методов аналгезии [66; 17; 61; 68; 176; 163; 183].

Между тем, проблема послеоперационного обезболивания после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава далека от разрешения. Многие вопросы, связанные с послеоперационным обезболиванием либо не отражены, либо не нашли должного освещения в научной литературе. Сложными и до конца нерешенными остаются вопросы выбора щадящего, и в тоже время, адекватного метода послеоперационного обезболивания. До сих пор не ясны оптимальные варианты послеоперационного обезболивания при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава с позиции их влияния на систему гемостаза, объем кровопотери и частоту развития послеоперационных тромбогеморрагических осложнений.

В этой связи представляется актуальным исследование влияния различных методов послеоперационного обезболивания на систему гемостаза, объем послеоперационной кровопотери и потребность в компонентах донорской крови, интенсивность послеоперационного болевого синдрома и число тромбогеморрагических осложнений при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава.

Цель исследования

Улучшить течение послеоперационного периода при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава путем оптимизации послеоперационного обезболивания.

Задачи исследования

1. Провести комплексное динамическое исследование системы гемостаза при применении опиоидной, мультимодальной и продленной эпидуральной аналгезий после эндопротезирования тазобедренного сустава.

2. Сравнить влияние данных видов послеоперационного обезбоживания на объем кровопотери и потребность в компонентах донорской крови при эндопротезировании тазобедренного сустава.

3. Оценить адекватность послеоперационного обезбоживания методами опиоидной, мультимодальной и продленной эпидуральной анальгезий после эндопротезирования тазобедренного сустава.

4. Исследовать частоту тромбгеморрагических осложнений при применении опиоидной, мультимодальной и продленной эпидуральной анальгезий после эндопротезирования тазобедренного сустава.

Научная новизна

Впервые проведено комплексное углубленное изучение влияния видов послеоперационного обезбоживания на систему гемостаза, объем послеоперационной кровопотери и потребность в компонентах донорской крови, уровень «стресс-гормонов» и частоту послеоперационных тромбгеморрагических осложнений у больных, перенесших первичное тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава.

Продленная эпидуральная анальгезия является высокоэффективным и безопасным методом послеоперационного обезбоживания при эндопротезировании тазобедренного сустава, способствует нормализации состояния системы гемостаза, обладает адекватным послеоперационным обезбоживанием и надежно устраняет стрессогенные факторы, статистически достоверно уменьшает объем кровопотери и количество тромбгеморрагических осложнений в послеоперационном периоде.

Практическая значимость

Полученные результаты исследования позволили дополнить и конкретизировать знания о влиянии различных видов послеоперационного обезбоживания на функциональное состояние компонентов системы гемостаза,

величину кровопотери и частоту послеоперационных осложнений, связанных с тромбогеморрагическими расстройствами у больных, перенесших тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава.

Установлено, что использование продленной эпидуральной аналгезии в послеоперационном периоде сопровождается минимальным влиянием на систему гемостаза, значимым снижением кровопотери и частоты гемотрансфузий в раннем послеоперационном периоде, позволяет снизить количество тромбогеморрагических осложнений, минимизировать риск их возникновения и улучшить результаты лечения больных при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава.

Полученные результаты обосновывают расширение показаний для применения продленной эпидуральной аналгезии и практически снимают проблему послеоперационной боли у пациентов после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава.

Положения, выносимые на защиту

1. Методика обезболивания после эндопротезирования тазобедренного сустава влияет на систему гемостаза, величину кровопотери и количество тромбогеморрагических осложнений в послеоперационном периоде.

2. Методом выбора в качестве послеоперационного обезболивания после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава является продленная эпидуральная аналгезия, которая обеспечивает минимальное влияние на систему гемостаза, способствует снижению объема кровопотери и частоты тромбогеморрагических осложнений в послеоперационном периоде.

3. Проведение комплекса мероприятий, основанного на использовании фракционированных низкомолекулярных гепаринов (НМГ) во время операции – свежемороженой плазмы (СЗП) и низкомолекулярных декстранов, применении регионарных методов обезболивания, эластической компрессии нижних конечностей и ранней активизации больных, позволяет значительно уменьшить

частоту развития тромбогеморрагических осложнений и послеоперационную летальность у данной категории пациентов.

Апробация и реализация работы

Результаты проведенного исследования докладывались и обсуждались на межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы и новые технологии в травматологии и ортопедии» (г. Томск, 2010); межрегиональной научно-практической конференции «Анестезиологическое обеспечение операций на суставах» (г. Новосибирск, 2011); межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии» (г. Томск, 2011).

Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделений анестезиологии-реанимации Томской областной клинической больницы и Томской больницы скорой медицинской помощи.

Основные результаты и положения диссертации включены в учебный процесс кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 3 статьи – в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых Высшей Аттестационной Комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации основных результатов исследования.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 100 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов, результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографии, включающей 192 источника литературы, из которых 107

отечественных и 85 иностранных. Диссертация иллюстрирована 19 таблицами и 1 рисунком.

Личный вклад автора

Разработка дизайна диссертации, анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, набор материала, статистическая обработка полученных данных, их анализ и интерпретация, формулировка выводов и практических рекомендаций выполнены лично автором.

ГЛАВА 1 ОПАСНОСТИ И ОСЛОЖНЕНИЯ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Внедрение в медицинскую практику современных достижений в области высоких технологий привело к значительному росту числа оперативных вмешательств при заболеваниях и травмах тазобедренного сустава [12; 40; 62; 76; 89; 104; 110; 140; 176; 184]. В тоже время протезирование крупных суставов имеет целый ряд специфических особенностей, увеличивающих его сложность и тяжесть, главными из которых являются: высокая травматичность, значительная интра- и послеоперационная кровопотеря, выраженный болевой синдром, тромботические и гемокоагуляционные расстройства в послеоперационном периоде [3; 20; 27; 36; 71; 91; 109; 116; 170; 161].

1.1 Травматичность операции тотального эндопротезирования тазобедренного сустава

Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, несомненно, является наиболее травматичной ортопедической операцией, так как при этом осуществляется имплантация обоих компонентов эндопротеза – тазового и бедренного [40; 62; 76; 71; 89; 104; 110; 125].

К числу основных факторов, определяющих травматичность при данном виде оперативного вмешательства, можно отнести следующее:

- локализацию вмешательства (тазовое кольцо, проксимальный отдел бедренной кости);
- хирургический доступ с неизбежным повреждением большого массива мягких тканей;
- массивность костной раны, которая обусловлена обработкой вертлужной впадины и резекцией проксимального отдела бедренной кости;

- вероятность перелома или «растрескивания» кости и повреждения периферических нервов в ходе операции;

- длительность пребывания пациента в нефизиологичной позе на операционном столе [44; 71; 103; 128; 176].

Под понятием травматичности имеется в виду повреждающее воздействие на организм больного всех элементов вынужденной хирургической агрессии [10; 40; 106; 61; 110; 176]. В результате этого происходит развитие так называемого хирургического «стресс-ответа», который приводит к нарушению различных органов и систем [17; 46; 56; 66; 79; 113; 134; 146; 155; 168; 175]. На сегодняшний день под хирургическим «стресс-ответом» принято считать совокупность происходящих в организме патофизиологических нарушений, вызванных воспалительными реакциями и изменениями метаболизма, стартовым механизмом которых является операционная травма [23; 53; 61; 62; 114; 127].

Эндокринный ответ активируется афферентными стимулами из операционной раны, проходящими по сенсорным волокнам задних корешков спинного мозга, восходящим трактам спинного мозга в супраспинальные центры и гипоталамус, в результате чего происходит выброс гормонов передней и задней доли гипофиза, таких как аденокортикотропный гормон (АКТГ), соматотропный гормон (СТГ) и пролактин [43; 58; 142; 183].

Хирургическое вмешательство является мощнейшим активатором секреции кортизола, который стимулирует глюконеогенез, усиливает протеолиз и синтез аланина, сенсibiliзирует жировую ткань к действию липолитических ферментов, оказывает противовоспалительное действие, подавляя синтез лейкотриенов. Показатель плазменной концентрации кортизола является адекватным отражением реакции организма на хирургический стресс [43; 53; 78; 127; 175].

За счет влияния различных стрессирующих факторов происходит повышение уровня катехоламинов, таких как адреналин, норадреналин и дофамин [46; 58; 66; 160]. В свою очередь, катехоламины способствуют разрушению

гликогена в печени и мышцах, результатом чего является повышение уровня лактата и глюкозы в крови, а также мобилизация свободных жирных кислот из жировых депо [6; 45; 166].

Инсулин – основной анаболический гормон, подавляющий катаболизм белков и липолиз. Инсулинорезистентность является составной частью катаболической реакции организма на обширные хирургические вмешательства, она обусловлена послеоперационным повышением количества циркулирующих в плазме катаболических гормонов, повышающих глюконеогенез, а также снижением потребления глюкозы периферическими тканями. Отчасти это обусловлено α -адренергическим торможением секреции β -клеток, кроме того, в периоперационном периоде развивается резистентность клеток к инсулину [28; 61; 71; 97; 142].

Общий метаболический эффект гормональных изменений, происходящих в результате хирургической агрессии, заключается в увеличении процессов катаболизма с мобилизацией субстратов энергии, а также задержкой воды и солей [54; 61; 132; 168].

Водно-электролитные изменения направлены в сторону сохранения адекватного объема циркулирующей жидкости. Происходит выброс антидиуретического гормона (АДГ), который обеспечивает задержку жидкости за счет увеличения концентрационной способности почек. Повышенный уровень АДГ сохраняется в течение 3–5 дней после оперативного вмешательства и зависит от травматичности оперативного вмешательства [89; 104; 183].

Продукция глюкозы увеличивается за счет гликогенолиза в печени, приводящего к увеличению продукции лактата и пирувата в мышцах, которые в печени могут быть переработаны в глюкозу. Повышение уровня глюкозы в крови во время оперативного вмешательства пропорционально интенсивности хирургической травмы [17; 79; 146].

В послеоперационном периоде усилены липолиз и утилизация жиров, являющихся основными источниками энергии. При этом происходит повышение

плазменной концентрации глицерола и жирных кислот. Высокий уровень катехоламинов и глюкагона способствует усиленному окислению жирных кислот с образованием кетоновых тел, которые могут быть использованы тканями организма в качестве источников энергии [17; 26; 61; 155].

Повышенная секреция кортизола приводит к развитию белкового катаболизма, при этом, преимущественно страдают скелетные мышцы, что приводит к мышечной слабости и послеоперационной потере веса. Обширные и травматические операции всегда сопровождаются ускоренным разрушением белка [31; 66; 140; 168]. Отрицательный азотистый баланс в послеоперационном периоде является результатом нарушения равновесия между синтезом и распадом белка. Дисбаланс в сторону распада белка является результатом активации одного или нескольких факторов классического гормонального «стресс-ответа» [17; 39; 183; 186].

Воспалительный ответ представляет собой общую реакцию организма на повреждение и является необходимым условием структурно-функционального восстановления поврежденных тканей [9; 47; 126; 175]. Но избыточная генерация провоспалительных импульсов и массивное высвобождение медиаторов воспаления усугубляют процессы повреждения тканей. Высвобождение из тучных клеток вазоактивных медиаторов (лейкотриены и гистамин), тромбоцитарных и плазменных компонентов (брадикинин) вызывает вазодилатацию и усиливает сосудистую проницаемость, что в конечном итоге приводит к развитию классических признаков воспаления (болезненность, покраснение, отек) [56; 61]. Местная воспалительная реакция проявляется расширением сосудов, просачиванием жидкой части крови из капилляров, формированием тромбов, высвобождением и мобилизацией к ране значительного количества вазоактивных аминов, простагландинов, лизосомальных энзимов, гранулоцитов и мононуклеарных клеток [11; 77; 114].

Активированные лейкоциты, в частности моноциты, а также локальные фибробласты и эндотелиальные клетки продуцируют цитокины. Кроме того,

нейтрофилы генерируют активные метаболиты кислорода (O_2 , H_2O_2 , OH^- и $NOCl$), используя НАДФ-оксидазу или миелопероксидазные энзимные комплексы. Образование свободных радикалов приводит к увеличению потребления кислорода тканями, так называемый «респираторный всплеск» [22; 61; 151].

Цитокины играют одну из основных ролей в реализации воспалительного ответа на хирургическую травму [46, 120, 168]. Это группа низкомолекулярных гликопротеинов, включающая в себя интерлейкины (ИЛ), фактор некроза опухоли (ФНО) и интерфероны. Локальное высвобождение цитокинов координирует локальный воспалительный ответ в месте повреждения, направляя нейтрофилы в зону воспаления. Кроме того, данные вещества являются и медиаторами системного ответа, они вызывают лихорадку, пролиферацию лимфоцитов и мобилизуют нейтрофилы из костного мозга. Действие цитокинов имеет комплексный, в определенной степени взаимообусловленный характер. В частности, ИЛ-1 индуцирует продукцию ИЛ-6. Цитокины оказывают и локальный, и системный эффект за счет активации специфических рецепторов. ФНО является известным медиатором септического шока. ИЛ-1 действует как эндогенный пироген и вызывает мышечный протеолиз [93; 104; 176].

Продукция цитокинов отражает травматичность хирургического вмешательства. Так, она минимальна при лапароскопических вмешательствах и максимальна при протезировании суставов, больших сосудистых и абдоминальных операциях [62; 128].

1.2 Особенности кровопотери при хирургическом вмешательстве на тазобедренном суставе

Несмотря на совершенствование техники выполнения операции, объем общей кровопотери при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава как в интра-, так и в раннем послеоперационном периоде зачастую остается

значительным [3; 12; 25; 71; 95; 110]. В первую очередь это связано с необходимостью рассечения крупного мышечного каркаса в области хирургического вмешательства, обязательным нарушением целостности костей и трудностью костного гемостаза [18; 40; 122; 128].

Отдельным этапам хирургического вмешательства соответствуют определенные особенности кровопотери [37; 40; 106]. После выделения проксимального отдела бедренной кости, остеотомии, отсечения большого вертела, обработки вертлужной впадины и костномозговой полости кровопотеря из губчатого вещества и сосудов компактной кости приобретает прогрессирующий характер, нередко присоединяется значительное кровотечение из *a.Nutricia*. Пик кровопотери обычно приходится на обработку впадины и бедренного канала. Даже плотная фиксация компонентов эндопротеза не гарантирует окончательного прекращения кровотечения из костной раны [25; 31; 182]. Таким образом, на различных этапах хирургического вмешательства кровотечение отличается: по характеру и объемной скорости (сосудистое, в том числе артериальное, венозное, диффузное, медленно, но неуклонно прогрессирующее); по времени возникновения (интраоперационное, по дренажам, профузное в послеоперационном периоде вследствие несовершенства гемостаза, эрозии сосуда, изменения химизма крови), что приводит к разной по объему кровопотере [24; 28; 88; 156].

В раннем послеоперационном периоде особую угрозу для больного представляет кровотечение, возникающее вторично в первые сутки после выполненной операции (так называемая, кровопотеря по дренажам) [16; 21; 64; 137; 161]. Следует учитывать, что в силу технических трудностей в достижении полноценного костного гемостаза в ближайшем послеоперационном периоде объем крови, излившийся по дренажам, часто превышает интраоперационный и зависит, в основном, от быстроты наступления спонтанного гемостаза [31; 146; 176]. Таким образом, общая кровопотеря (интра- и послеоперационная) может быть значительной, достигая до 50–70 % объема циркулирующей крови (ОЦК), с

развитием комплекса негативных процессов, сопровождающих массивную кровопотерю, что усугубляет и без того травматичное вмешательство [76; 89; 144].

Выраженность первичных реакций организма на острую кровопотерю зависит от скорости, с которой сокращается объем крови, от объема кровопотери и от исходного состояния организма [28; 107].

При острой кровопотере в организме больного развивается комплекс универсальных компенсаторно-защитных реакций. Первичной реакцией на потерю крови является спазм мелких артерий и артериол, возникающий рефлекторно в ответ на раздражение рецептивных полей сосудов (барорецепторов дуги аорты, синокаротидной зоны и вторично вовлекающихся в процесс хеморецепторов тканей) и повышение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы. Общее периферическое сопротивление сосудов нарастает в соответствии с тяжестью кровопотери. Следствием снижения ОЦК является уменьшение венозного притока к сердцу и минутного объема кровообращения. В порядке компенсации происходит учащение сердечного ритма, увеличивается сила сокращений и уменьшается количество остаточной крови в желудочках сердца [15; 47; 132; 187].

При кровопотере происходит раскрытие артериовенозных шунтов, при этом некоторая часть крови, минуя капилляры, через анастомозы проходит в вены. В результате облегчается возврат крови к сердцу и поддержание сердечного выброса, снабжение кровью головного мозга и сердца (централизация кровообращения) [28].

Другой механизм, направленный на сохранение гемодинамики, заключается в том, что жидкость из межтканевых пространств и содержащиеся в ней белки поступают в кровяное русло, что и способствует восстановлению первоначального объема крови. Физиологический механизм этой миграции заключается в спазме артериол, снижении гидростатического капиллярного давления и переходе перикапиллярной жидкости в капилляр. Определенную роль

в развитии этого механизма защитной реакции играют почки, которые под влиянием АДГ, выделяемого задней долей гипофиза, задерживают в тканях воду и натрий, чем повышают в них гидростатическое давление жидкости и стимулируют ее переход в кровь [21; 145; 148].

Свертывающая система крови изначально реагирует гиперкоагуляцией и активацией фибринолиза. Увеличиваются адгезивность тромбоцитов и их агрегационная функция, потребление протромбина, концентрация тромбина, содержание VIII фактора свертывания крови. Уменьшается содержание антигемофильного глобулина, с межтканевой жидкостью поступает тканевой тромбопластин, из разрушенных эритроцитов – антигепариновый фактор. Но, если эта компенсаторная гиперкоагуляция не прекращается, это может привести к развитию коагулопатии, вследствие чего кровотечение только усиливается [24; 101].

Длительный спазм периферических сосудов вызывает серьезные прогрессирующие расстройства кровообращения в микроциркулярном русле вплоть до полного прекращения почечного, печеночного, мезентериального кровотока, перфузии мышц и покровных тканей. [18; 85; 107; 178]. Недостаточность центральной нервной системы (ЦНС) наступает в последнюю очередь, так как централизация кровотока при кровопотере позволяет довольно долго поддерживать адекватное кровоснабжение мозга [72; 107; 161].

Сокращение тканевого кровотока приводит к возникновению дефицита в транспорте кислорода, развитию гипоксии органов, переходу клеток органов на анаэробный путь расщепления глюкозы, накоплению недоокисленных продуктов метаболизма. Происходит развитие тканевого ацидоза, который угнетает миокард, снижает его реактивность на симпатическую стимуляцию, смещает кривую диссоциации оксигемоглобина вниз и вправо, в связи с чем, легочная капиллярная кровь получает меньше кислорода [23; 108; 150]. По той же причине в тканях отдача кислорода кровью облегчается. Ацидоз увеличивает проницаемость

мембран, транссудация жидкости из сосудистого русла возрастает, вследствие чего ОЦК сокращается еще больше [54; 136; 141].

Кровопотеря всегда повреждает легкие, происходит образование массивных экстравазатов, появляются кровоизлияния в альвеолах и мелких бронхах, что травмирует альвеолярный эпителий, нарушает синтез легочного сурфактанта и затрудняет диффузию газов через альвеолярно-капиллярную мембрану [45; 101; 185]. Все это приводит к развитию синдрома острого повреждения легкого, суть которого состоит в интерстициальном отеке, выраженном альвеолярном шунте, нарушении альвеоло-капиллярной диффузии, снижении растяжимости легких [28; 122; 192].

При далеко зашедшей кровопотере кровь как орган повреждается, происходит нарушение транспортной функции, развивается коагулопатия, нарушается функция ретикуло-эндотелиальной системы, иммунной защиты, буферирования [22; 94; 150; 161].

1.3 Причины развития и факторы риска тромботических осложнений при эндопротезировании крупных суставов

Другая острая проблема послеоперационного периода, прямо противоположная первой, – это тромбозы и тромбоэмболии [36; 40; 106; 109]. Проблема послеоперационного тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей и его самого опасного осложнения – тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), уже полтора столетия привлекает внимание исследователей и далека от окончательного разрешения [38; 111]. Риск развития ТЭО максимален именно при эндопротезировании крупных суставов [94; 87; 116]. Источником эмболии являются тромбы в венах таза и нижних конечностей, которые при отсутствии адекватных профилактических мер развиваются у значительного числа больных с повреждениями и заболеваниями нижних конечностей [42; 75; 147; 170].

Тромботическое поражение венозного русла нижних конечностей, прежде всего глубоких вен, является острым состоянием, развивающимся в результате комплексного воздействия ряда факторов, которые были определены еще в позапрошлом столетии знаменитым немецким патологом Вирховом [65; 70; 95; 186]. Венозный тромбоз может возникнуть при нарушении кровообращения (застой крови), повреждении эндотелия сосудистой стенки, повышенной способности крови образовывать тромбы (гиперкоагуляция и ингибирование фибринолиза), а также при сочетании этих причин [18; 47; 57; 148].

Наиболее значимыми для возникновения венозного тромбоза являются гемодинамические нарушения (замедление кровотока) [29; 80; 189]. В этих условиях ключевую роль в формировании тромба играет активация процессов свертывания крови, приводящая к образованию фибрина. Инициировать тромбоз могут состояния, которые сопровождаются повреждением тканей, изменением тонуса сосудов и гормонального фона [64; 136; 149].

Повреждение венозной стенки, нарушение целостности эндотелиального слоя и обнажение субэндотелиальной зоны выступают важным механизмом, инициирующим тромбоз [40; 151]. Обширные оперативные вмешательства, тяжелые механические травмы, массивная кровопотеря включают механизм системной воспалительной реакции, заключающийся в выработке и выделении в кровоток большого числа биологически активных соединений (гистамина, серотонина, брадикинина и лейкотриенов) [11; 139; 161]. Каскад цитокинов активирует лейкоциты и способствует их адгезии к эндотелию. Выделяемые активированными лейкоцитами мощные оксиданты вызывают гибель эндотелиальных клеток с последующим обнажением субэндотелиального слоя [19; 42; 159].

Одной из важных причин замедления тока крови служит иммобилизация, приводящая к нарушению функции мышечно-венозной помпы голени [18; 29; 173]. Полицитемия, эритроцитоз, дегидратация, диспротеинемия, значительное

увеличение содержания фибриногена, повышая вязкость крови, замедляют кровоток, что в свою очередь способствует тромбообразованию [47; 82; 170; 180].

У хирургических больных риск венозного тромбоза зависит от травматичности (обширности) и продолжительности оперативного вмешательства [32; 91; 93; 181]. Немаловажное значение имеют соматический статус пациента на момент операции, наличие сопутствующей патологии, вид анестезии и послеоперационного обезболивания, а также длительность иммобилизации [5; 50; 106; 174].

Вызванное операционным стрессом повышение уровней кортизола, катехоламинов, кортикотропина приводит к нарушению тонуса и эластичности сосудов, их проницаемости, микроциркуляторным расстройствам, снижению интенсивности периферического кровотока [14; 102; 187]. В дальнейшем регионарный ангиоспазм является одним из ключевых факторов активации в системе гемостаза [19; 96; 172]. Гемокоагуляционные изменения при обширных операционных вмешательствах происходят на всех уровнях системы гемостаза и включают в себя повышение концентрации факторов свертывания, снижение концентрации антикоагулянтных факторов, усиление агрегационной активности тромбоцитов и угнетение фибринолиза [28; 82; 92; 170; 188].

Поэтому принято считать, что риск развития ТЭО наиболее высок у пациентов после больших ортопедических операций, таких как протезирование тазобедренного или коленного суставов, поскольку помимо послеоперационной иммобилизации и манипуляциях на нижних конечностях, смещение и перекрут вен во время оперативного вмешательства приводят к массивному повреждению сосудистой стенки и замедлению кровотока [56; 66; 99].

По данным Российского Консенсуса по профилактике послеоперационных венозных ТЭО и Американской коллегии торакальных врачей, а также согласно отраслевому стандарту «Протокол ведения больных. Профилактика тромбоэмболии легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах» утвержденному приказом Министерства здравоохранения

Российской Федерации от 9 июля 2003 г., к группе больных с высокой степенью риска ТЭЛА относятся все пациенты, которым проводится эндопротезирование крупных суставов [52; 78; 130; 182].

ТГВ является наиболее распространенной причиной заболеваемости и смертности среди пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава. По данным сводной статистики после эндопротезирования тазобедренного сустава, при отсутствии профилактики ТЭО, частота возникновения ТГВ нижних конечностей достигает 42–57 %, а ТЭЛА – 4–28 % случаев [54; 91; 118; 157]. Несмотря на проведение профилактических мер летальные исходы от массивной ТЭЛА, после данного оперативного вмешательства, наблюдаются в 5 % случаев [41; 120; 145].

1.4 Клиническое значение послеоперационного болевого синдрома

Операции по эндопротезированию крупных суставов и, в частности тазобедренного, сопровождаются выраженным послеоперационным болевым синдромом [20; 23; 53; 100; 110; 134].

Формирование и развитие многокомпонентного болевого ощущения происходит с помощью многоуровневой ноцицептивной системы, которая включает в себя сеть периферических рецепторов и центральных нейронов, расположенных на различных уровнях нервной системы и реагирующих на повреждение тканей [2; 17; 43; 46; 68; 79; 168].

Формирование болевого синдрома происходит в результате развития зон гипералгезии, то есть зон с повышенной болевой чувствительностью [17; 26; 61; 155]. Болевые ощущения являются первопричиной развития патологического послеоперационного «синдрома-комплекса», в основе которого лежит влияние послеоперационной боли на внутренние органы и системы [2; 17; 43; 46; 68; 79; 168].

Послеоперационная легочная дисфункция обусловлена самим болевым синдромом, нарушением функции диафрагмы, повышением тонуса нижних межреберных мышц и мышц брюшной стенки при выдохе. Затруднение акта откашливания, вызванное послеоперационной болью, нарушает эвакуацию секрета из бронхов, что способствует развитию ателектазов с последующим присоединением легочной инфекции и развитием пневмонии [30; 61; 66; 124; 183]. Одной из основных характеристик дисфункции легких является снижение функциональной остаточной емкости, приводящее к нарушению нормального вентиляционно-перфузионного соотношения, усилению эластического и неэластического сопротивления акта дыхания [20; 58; 155].

Болевой синдром клинически проявляется гипертензией, тахикардией и повышением периферического сосудистого сопротивления [43; 58; 142]. Боль приводит к резкому увеличению плазменной концентрации катехоламинов, которые, в свою очередь, являются прокоагулянтами и способствуют развитию ТЭО в послеоперационном периоде [56; 113; 175]. Дополнительным фактором риска развития ТЭО является длительная иммобилизация пациентов, обусловленная проведением неадекватного послеоперационного обезболивания [61; 66; 146; 184].

И наконец, интенсивная ноцицептивная стимуляция сегментарных структур ЦНС может привести к расширению рецепторных полей спинальных нейронов и повышению чувствительности нейронов задних рогов спинного мозга. Результатом является формирование хронического послеоперационного болевого синдрома с вытекающими из этого последствиями [43; 68]. На сегодняшний день выявлены причинно-следственные связи между самой травматичностью оперативного вмешательства, интенсивностью послеоперационного болевого синдрома и вероятностью развития хронического болевого синдрома. В частности известно, что раннее развитие послеоперационного болевого синдрома (в течение первых четырех часов после операции), его длительное существование и

интенсивный характер являются основными факторами риска, приводящими к формированию хронического болевого синдрома [17; 25; 60; 112; 115; 192].

В основе любой боли лежат нарушения нейрональной пластичности, то есть способности нейронов изменять свою структуру, функцию или биохимический профиль, в зависимости от повторного афферентного сенсорного входа [37; 150]. Важную роль в возникновении пластических свойств нервной системы играет воспаление. Поэтому важно устранить боль и воспаление на периферическом и центральном уровнях [58].

1.5 Особенности послеоперационного обезболивания в ортопедии

Современная стратегия обезболивания в ортопедии и травматологии основывается на интенсивности боли и доктрине многокомпонентного обезболивания [2; 17; 43; 46; 68; 79; 168].

На сегодняшний день доказано, что сложно добиться адекватного обезболивания после обширных ортопедических операций лишь одним препаратом, это связано с тем, что формирование и передача болевого импульса - это сложный и зависящий от многих факторов процесс. На данный момент не вызывает сомнений, что необходим мультимодальный подход к проведению послеоперационного обезболивания, то есть достижение адекватной анальгезии за счет совместного действия различных видов анальгетиков, что позволяет назначать их в минимальных дозах и снизить частоту проявления побочных эффектов [20; 23; 53; 100; 110; 134].

К особенностям обезболивания в ортопедии относят:

- в основе костно-суставных заболеваний лежит соматическая мышечно-суставная боль;
- сегментарная иннервация позволяет широко использовать регионарную анестезию и анальгезию;
- большое количество пациентов пожилого и старческого возраста;

- высокий риск тромбоэмболических осложнений;
- высокий риск жировой эмболии;
- значительная кровопотеря;
- нарушение когнитивных функций;
- наличие сопутствующей патологии, прежде всего кардиальной и легочной;
- широкое использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) разных групп;
- наличие болевого синдрома до операции [17; 46; 56; 113; 146; 168].

Существуют особые проблемы в связи с послеоперационным обезболиванием в ортопедии. Доказано, что послеоперационная боль после выполнения первичного тотального эндопротезирования тазобедренного сустава значительно влияет на объем послеоперационной кровопотери [3; 23; 24; 59; 108; 128]. Также от вида послеоперационного обезбоживания зависит и количество ТЭО [32; 79; 91; 156; 165]. Именно с позиций нахождения оптимального баланса между ТЭО и повышенной кровоточивостью мы должны рассматривать анальгетическую терапию.

Вплоть до настоящего времени основными средствами купирования сильных болевых ощущений остаются опиоидные анальгетики [44; 66; 75; 162; 170]. Наиболее эффективные попытки улучшения качества послеоперационной опиоидной анальгезии основаны на оптимизации способов введения препаратов. Самым современным методом является контролируемая пациентом анальгезия (КПА) [46; 91; 111; 167], которая дает возможность пациенту, основываясь на собственных ощущениях, самому определить интенсивность болевого синдрома, необходимость и частоту применения анальгетика, самостоятельно, путем заранее установленных врачом доз, осуществить введение анальгетика с помощью программируемого шприцевого перфузора [48; 71; 123; 158].

Основными преимуществами метода КПА являются: обеспечение эффективного обезбоживания согласно индивидуальным потребностям больного, быстрое достижение желаемого эффекта, сокращение времени, в течение

которого пациент находится без обезболивания, поддержание стабильной концентрации анальгетика в плазме крови, экономия времени медицинского персонала, снижение частоты развития побочных эффектов [4; 55; 106; 112; 165]. С целью предотвращения передозировки препарата больным в приборе предусмотрена возможность программирования целого ряда показателей.

К типичным побочным эффектам опиоидов относятся: тошнота и рвота, нарушение секреторной и моторной функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), дисфункция желче- и мочевыводящих путей, «излишний» седативный эффект, депрессия дыхания [68; 85; 158]. Характерная особенность агонистов μ -опиоидных рецепторов – дозозависимое угнетение дыхания. Депрессия дыхания приводит к развитию гиповентиляции, угнетению кашлевого рефлекса, нарушению дренажной функции трахеобронхиального дерева, возможности развития ателектазов и пневмонии [22; 94; 136; 168].

Другая большая группа препаратов, используемых для проведения обезболивания – НПВС. Данная группа препаратов представляет собой разнородное семейство фармакологически активных соединений, основной механизм действия которых обусловлен угнетением синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты путем ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Также НПВС понижают образование супероксидов в воспаленных клетках и стабилизируют состояние лизосом [41; 64; 74; 114].

Из препаратов, имеющих форму для парентерального введения и подавляющих активность ЦОГ как первого, так и второго типа, наибольшее применение находят кеторолак, диклофенак и кетопрофен. Данные препараты включены во все европейские протоколы и рекомендации послеоперационного обезболивания [6; 22; 176]. Все эти средства обладают схожим механизмом действия: подавляют провоспалительные факторы, снижают агрегационную активность тромбоцитов, уменьшают проницаемость сосудов, стабилизируют лизосомальные мембраны, тормозят синтез или инактивируют медиаторы воспаления, блокируют взаимодействие брадикинина с тканевыми рецепторами,

восстанавливают нарушенную микроциркуляцию и снижают болевую чувствительность в очаге воспаления. Противовоспалительное действие связано с торможением перекисного окисления липидов, стабилизацией мембран лизосом, снижением энергообеспечения воспалительной реакции, торможением агрегации нейтрофилов. Анальгезирующий эффект в определенной степени связан с нарушением проведения болевых импульсов в спинном мозге [47; 93; 106; 126; 166].

Преимуществом НПВС перед наркотическими анальгетиками является то, что они оказывают минимальное действие на состояние системы кровообращения и дыхания, моторику ЖКТ и тонус сфинктеров, отсутствие наркогенного потенциала. Действие их не является рецептороспецифическим. При длительном использовании НПВС эффективность и продолжительность их влияния не меняются [32; 49; 134].

К сожалению, все НПВС обладают побочными эффектами. Для данной группы препаратов характерны гастроинтестинальные реакции [8; 34; 64; 137; 159]. На данный момент проведено значительное количество доказательных исследований, где показано разноплановое повреждающее воздействие НПВС на слизистые различных отделов ЖКТ [32; 91; 138]. Поражение ЖКТ прямо пропорционально дозе и длительности применения НПВС [13; 33; 61; 126; 184]. У пациентов с нарушенной функцией почек НПВС могут привести к развитию острой транзиторной почечной недостаточности [24; 162].

В результате обратимого ингибирования ЦОГ-1 в тромбоцитах подавляется синтез эндогенного проагреганта тромбоксана, что подавляет способность тромбоцитов к агрегации на время их пятикратного периода полужизни в плазме, а именно 24–96 часов, это проявляется увеличением времени кровотечения и, соответственно, может привести к увеличению объема кровопотери [33; 34; 142].

Учитывая патогенетические механизмы формирования послеоперационного болевого синдрома, НПВС можно применять в качестве моноанальгетика у 30-50 % больных [22; 50; 148]. Сочетанное применение НПВС с опиоидными

анальгетиками позволяет снизить дозы последних (опиоид-сберегающий эффект), улучшить качество анальгезии и привести к уменьшению частоты и тяжести побочных эффектов [8; 52; 186; 172].

Из других неопиоидных анальгетиков широкое применение нашел парацетамол [12; 64; 69; 135; 148]. Появление внутривенной формы парацетамола существенно повысило ценность и расширило показания к применению препарата в качестве базисного компонента мультимодальной послеоперационной анальгезии [14; 79; 112]. Механизм действия парацетамола отличается от НПВС. Вероятные механизмы его включают подавление активности ЦОГ-2 в ЦНС (профилактика развития вторичной гипералгезии), подавление активности ЦОГ-3 (существование которой предполагается и которая, видимо, обладает селективной чувствительностью к парацетамолу), усиление активности нисходящих тормозных серотонинергических путей [50; 71; 99; 152]. Парацетамол препятствует продукции простагландина на уровне клеточной транскрипции [61].

В последние годы возрос интерес к применению послеоперационной регионарной анальгезии (РА) [2; 72; 115]. Важнейшей задачей обезболивания является прерывание афферентного потока ноцицептивных стимулов от периферических болевых рецепторов в органах и тканях к сегментарным структурам ЦНС (задним рогам спинного мозга). Эта задача может быть успешно решена при помощи различных методов РА [16; 59; 63; 86; 137]. Огромную роль в расширении применения методов РА сыграло появление современных местных анестетиков, а также одноразовых средств их доставки [39; 57; 68; 149].

Эпидуральная анальгезия (ЭА) занимает ключевую позицию среди всех регионарных методов послеоперационного обезболивания. В глобальном масштабе эффективность ЭА, как метода послеоперационного обезболивания, достаточно хорошо подтверждена данными мультицентровых контролируемых исследований [22; 57; 61; 105; 126; 141]. Накоплена обширная информация, объективно подтверждающая преимущества продленной ЭА перед другими вариантами послеоперационного обезболивания [15; 40; 55; 117; 145]. Стабильная

блокада ноцицептивной импульсации из операционной раны надежно гарантирует от повреждающих влияний операционного стресса, что приводит к нормализации кислотно-основного состояния и процессов трансминерализации [33; 47; 56; 60; 66; 126; 154].

Достаточно убедительно показано, что ЭА оказывает антитромботическое действие, не только за счет увеличения объемного кровотока в нижних конечностях посредством симпатической блокады, как это считалось ранее, но и благодаря снижению концентрации факторов VIII и Виллебранда в плазме крови [14; 48; 121]. На фоне продленной ЭА усиливается фибринолитическая активность за счет предотвращения высвобождения ингибиторов активаторов плазминогена, сохранения фоновой концентрации активаторов плазминогена и повышения синтеза активаторов плазминогена эндотелием сосудов [3; 18; 57; 122].

Клинический эффект ЭА в послеоперационном периоде проявляется в ранней активизации больных, ликвидации мышечного напряжения, улучшении дыхания, появлении способности свободно откашливать мокроту, улучшении кровообращения и в более быстром восстановлении нарушенных функций [12; 108; 151]. Эпидуральная аналгезия блокируя не только болевые, но и соматические и симпатические нервные пути, уменьшает рефлекторные нарушения тонуса бронхов и способствует нормализации газообмена. Применение продленной ЭА позволяет намного снизить число респираторных осложнений в послеоперационном периоде [15; 40; 113; 123].

Общая реакция сердечно-сосудистой системы на эпидуральное введение анестетика – уменьшение периферического сосудистого сопротивления в результате блокады симпатической иннервации, β -блокада за счет резорбтивного действия местных анестетиков [19; 116; 173]. В конечном итоге эти факторы приводят к вазоплегии в анестезированных зонах, вследствие чего снижаются линейная скорость кровотока и объем циркулирующей крови за счет

депонирования ее как в артериальной, так и в венозной части сосудистого русла [24; 147; 155].

Симпатическая блокада, обусловленная ЭА, предупреждает гиперактивность коры надпочечников в тяжелых стрессовых ситуациях и является фактором защиты организма от операционной агрессии, что подтверждается стабильным уровнем кортизола на протяжении оперативного вмешательства [23; 94; 122; 142].

Эпидуральная аналгезия благоприятно влияет на иммунный статус пациентов, что весьма важно при сниженной иммунореактивности [25; 57; 122].

Эпидуральный блок, обеспечивая преобладание парасимпатической иннервации, способствует активации деятельности кишечника при стойких парезах в послеоперационном периоде [22; 61; 111; 166].

Поясничная ЭА широко используется для обезболивания после ортопедических, урологических операций, вмешательств на сосудах нижних конечностей. У пациентов, перенесших операции протезирования крупных суставов, она обеспечивает лучшее качество обезболивания по сравнению с парентеральным введением опиоидных анальгетиков, особенно при их активизации [34; 59; 91; 132; 174]. Поясничная ЭА снижает частоту тромбозов аутовенозных шунтов при реваскуляризирующих операциях на нижних конечностях [18; 29; 33; 154].

Кроме ЭА местными анестетиками в настоящее время широко практикуется эпидуральное введение опиоидов [48; 74; 120; 156]. При эпидуральном введении опиоиды достигают рецепторов двумя путями: в результате системной абсорбции и пенетрации через твердую и паутинную мозговые оболочки. В настоящее время при ЭА предпочтение отдается жирорастворимым опиоидам, таким как фентанил, который обладает минимальным риском ростральной миграции и последующей депрессии дыхания. Кроме того, эпидуральное введение фентанила, в отличие от морфина, крайне редко сопровождается развитием кожного зуда.

Несмотря на свою эффективность, ЭА может приводить к осложнениям, связанным с наличием эпидурального катетера и перфузируемыми медикаментами, а также необходимостью соответствующего мониторинга. Неэффективность анальгезии может наблюдаться тотчас после окончания операции либо развиваться постепенно, эти неудачи связаны с некорректной позицией катетера либо его миграцией, применением недостаточных доз анестетиков и развитием тахифилаксии. Развитие выраженного симпатического блока может проявиться серьезной артериальной гипотензией и брадикардией. Проведение регионарной анестезии на фоне приема антикоагулянтов может привести к развитию ряда осложнений, наиболее опасным из них является образование эпидуральной гематомы с компрессией спинного мозга и развитием параплегии.

Принципиальные требования к проведению послеоперационного обезболивания при обширных ортопедических операциях могут быть сформулированы следующим образом:

- предупреждающий характер (pre-emptive analgesia) – блокада боли непосредственно в зоне хирургической агрессии, начиная с пред- либо интраоперационного периода;

- все более широкое применение неопиоидных анальгетиков (НПВС и парацетамола), являющихся базисом схем мультимодальной анальгезии;

- широкое использование регионарных методов обезболивания, в частности продленной ЭА посредством непрерывной инфузии местных анестетиков и опиоидов;

- мультимодальный подход к послеоперационному обезболиванию, то есть системное воздействие на все звенья патогенеза болевого синдрома, достигающееся одновременным назначением нескольких препаратов и методов обезболивания, способных воздействовать на различные механизмы формирования болевого синдрома, с использованием минимальных доз и минимизацией риска побочных эффектов [57; 61; 66; 75; 120; 163].

Резюме

На основании анализа современных литературных данных, посвященных вопросам послеоперационного обезболивания после первичного тотального эндопротезирования тазобедренного сустава, выявлены нерешенные вопросы, посвященные данной проблеме. Массивная периоперационная кровопотеря, тромботические и гемокоагуляционные расстройства в послеоперационном периоде являются одними из наиболее часто встречающихся осложнений после подобных операций. Однако до сих пор не ясны оптимальные варианты послеоперационного обезболивания с позиции их влияния на систему гемостаза, объем послеоперационной кровопотери и частоту развития послеоперационных тромбогеморрагических осложнений.

При этом следует отметить, что сама защита пациента от операционной травмы, то есть адекватное послеоперационное обезболивание, также может существенно влиять на систему гемостаза, объем кровопотери и частоту развития послеоперационных тромбогеморрагических осложнений.

Выявление дополнительных адекватных методов, снижающих риск развития послеоперационных тромбогеморрагических осложнений после первичного эндопротезирования тазобедренного сустава, явилось побудительным мотивом данной работы.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика клинического материала

В основу диссертационной работы положены результаты исследования 120 пациентов, проходивших лечение в отделении травматологии Томской областной клинической больницы в период с 2010 по 2013 год. Работа является проспективным нерандомизированным исследованием типа «случай – контроль», со стратификацией однородных групп по одному различию (методу послеоперационного обезболивания).

Исследование одобрено локально-этической комиссией Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск), протокол № 1181 от 23 ноября 2009 г.

Все участники давали информированное добровольное согласие на проведение исследования.

Критерий включения пациентов в исследование – проведение планового оперативного вмешательства в объеме первичного тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. Причиной для выполнения операции явилось неэффективность проводимой консервативной терапии.

В исследование не включались пациенты с субкомпенсированной и декомпенсированной патологией сердечно-сосудистой и дыхательной систем, печеночной и почечной недостаточностью, с исходными нарушениями системы гемостаза.

В соответствии с поставленными задачами, все пациенты, в зависимости от вида послеоперационного обезболивания, были разделены на 3 группы:

- группа I (40 человек) – в качестве послеоперационного обезболивания использовалось системное введение наркотического анальгетика – 2 %-го раствора промедола, так называемое опиоидное обезболивание;

- группа II (40 человек) – в качестве послеоперационного обезболивания

использовалось системное введение НПВС – 3 %-го раствора кеторолака триметамин в сочетании с введением 2 %-го раствора промедола, так называемое мультимодальное обезболивание;

- группа III (40 человек) – в качестве послеоперационного обезболивания использовалось введение 0,2 %-го раствора ропивакаина гидрохлорида в эпидуральное пространство через катетер, так называемое продленное эпидуральное обезболивание.

В таблице 1 представлены методики проведения послеоперационного обезболивания.

Таблица 1 – Методики проведения послеоперационного обезболивания

Методика посуточного послеоперационного обезболивания	Исследуемые группы		
	I n = 40	II n = 40	III n = 40
1-е сутки	Промедол – 20 мг в/м 6 раз в сутки	Кеторолака Триметамин – 30 мг в/м 3 раза в сутки + Промедол– 20 мг в/м 3 раза в сутки	Ропивакаина Гидрохлорид – в эпидуральный катетер 6–10 мл/ч
2-е сутки	Промедол – 20 мг в/м 4 раза в сутки	Кеторолака Триметамин – 30 мг в/м 2 раза в сутки + Промедол – 20 мг в/м 2 раза в сутки	Ропивакаина Гидрохлорид – в эпидуральный катетер 4–8 мл/ч
3-и сутки	Промедол – 20 мг в/м 2 раза в сутки	Кеторолака Триметамин – 30 мг в/м 2 раза в сутки	Ропивакаина Гидрохлорид – в эпидуральный катетер 4–6 мл/ч
Примечание – n общее количество больных в конкретной группе			

Из общего количества больных, включенных в исследование, мужчины составили 42,2 % (51 пациент), женщины – 58,5 % (69 пациенток).

Возраст пациентов варьировал от 40 до 60 лет, в группе I средний возраст

составил $(52,6 \pm 3,7)$ года, в группе II – $(51,7 \pm 3,4)$ года, в группе III – $(52,3 \pm 3,6)$ года. Вес пациентов в I группе составил $(79,6 \pm 1,9)$ кг, во II группе – $(80,7 \pm 2,1)$ кг, в III группе – $(78,2 \pm 1,7)$ кг. Статистически значимых различий по данным показателям между группами выявлено не было ($p > 0,05$).

Общая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика пациентов, участвующих в исследовании

Показатель	Исследуемые группы		
	I n = 40	II n = 40	III n = 40
Возраст, год	$52,6 \pm 3,7$	$51,7 \pm 3,4$	$52,3 \pm 3,6$
Масса тела, кг	$79,6 \pm 1,9$	$80,7 \pm 2,1$	$78,2 \pm 1,7$
Мужчины, абс. (%)	16 (40,0 %)	18 (45,0 %)	17 (42,5 %)
Женщины, абс. (%)	24 (60,0 %)	22 (55,0 %)	23 (57,5 %)
Примечание – n общее количество больных в конкретной группе			

Основными нозологическими формами, при которых было выполнено оперативное вмешательство, являлись диспластические (51,5 %) и идиопатические коксартрозы (23,4 %). Также эндопротезирование проводилось при посттравматических коксартрозах (13,3 %), переломах и ложных суставах шейки бедренной кости (6,8 %), ревматоидных коксартрозах (5,0 %).

Распределение пациентов в зависимости от основной патологии, при которой проводилось тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, представлено таблице 3.

Таблица 3 – Распределение пациентов по характеру основной патологии

Характер патологии	Исследуемые группы		
	I n = 40	II n = 40	III n = 40
Диспластический коксартроз	19 (47,5 %)	22 (55,0 %)	21 (52,5 %)

Продолжение таблицы 3

Характер патологии	Исследуемые группы		
	I n = 40	II n = 40	III n = 40
Идиопластический коксартроз	11 (27,5 %)	8 (20,0 %)	9 (22,5 %)
Посттравматический коксартроз	4 (10,0 %)	7 (17,5 %)	5 (12,5 %)
Перелом и ложный сустав шейки бедренной кости	3 (7,5 %)	2 (5,0 %)	3 (7,5 %)
Ревматоидный коксартроз	3 (7,5 %)	1 (2,5 %)	2 (5,0 %)
Примечание – n общее количество больных в конкретной группе			

Сопутствующая патология в группе I выявлена у 62,5 %, в группе II – у 67,5 % и в группе III – у 65,0 % пациентов. По доле пациентов, имеющих сопутствующую патологию, значимых отличий между группами не было.

Распределение больных, в зависимости от сопутствующей патологии, представлено в таблице 4.

Таблица 4 – Распределение пациентов с сопутствующей патологией

Сопутствующая патология	Исследуемые группы		
	I n = 40	II n = 40	III n = 40
Гипертоническая болезнь	9 (22,5 %)	11 (27,5 %)	10 (25,0 %)
ИБС	6 (15,0 %)	4 (10,0 %)	4 (10,0 %)
Варикозная болезнь нижних конечностей	3 (7,5 %)	6 (15,0 %)	5 (12,5 %)
Язвенная болезнь желудка и ЛДПК	1 (2,5 %)	2 (5,0 %)	2 (5,0 %)
ХОБЛ	2 (5,0 %)	1 (2,5 %)	1 (2,5 %)
Сахарный диабет II тип	1 (2,5 %)	1 (2,5 %)	1 (2,5 %)
Хронический пиелонефрит	3 (7,5 %)	2 (5,0 %)	3 (7,5 %)
Примечание – n общее количество больных в конкретной группе			

Большинство пациентов не нуждались в специальной подготовке к оперативному вмешательству и по классификации Московского научного

общества анестезиологов-реаниматологов (МНОАР) были отнесены к II степени риска (2–3 балла), без значимых различий между группами.

С целью снижения частоты венозных тромбозов у всех оперированных пациентов был использован протокол комплексной периоперационной профилактики венозных ТЭО [26; 78; 82; 109; 118; 130; 170]. Проводилась специфическая противотромботическая терапия с использованием фракционированных низкомолекулярных гепаринов (НМГ). Эноксапарин в дозе 40 мг под кожу за 16 часов до операции, и затем после операции каждые 24 часа в течение 10–12 суток, СЗП – источника антитромбина III (внутривенно, во время операции), низкомолекулярных декстранов (реополиглюкин в дозе 400 мл, во время операции). А после отмены НМГ, в течение одного месяца применяли аспирин в дозе 100 мг/сутки внутрь. Использовали неспецифические методы профилактики – эластическую компрессию нижних конечностей, раннюю активизацию больных со вторых суток после операции [54; 95; 116; 120].

В качестве интраоперационного обезболивания всем пациентам использовался метод спинномозговой анестезии (СМА). С момента поступления больного в операционную осуществляли подачу кислорода через лицевую маску и проводили мониторный контроль пульсоксиметрии, неинвазивного артериального давления (АД) и электрокардиограммы (ЭКГ). Перед выполнением анестезии проводили инфузионную терапию растворами кристаллоидов в объеме 8-10 мл/кг. С целью седации всем пациентам вводили 5–10 мг реланиума внутривенно. СМА выполняли по общепринятым правилам 0,5 %-м раствором бупивакаина гидрохлорида на уровне L3-L4.

Пациентам III группы исследования выполнялась двухсегментарная спинально-эпидуральная анестезия. Пункцию эпидурального пространства проводили в положении больного на здоровом боку, центральным доступом на уровне L2-L3, после проведения «тест-дозы» заводили эпидуральный катетер в краниальном направлении на 2–3 см выше места пункции. После фиксации катетера, выполнялась СМА по общепринятым правилам на уровне L3-L4.

В раннем послеоперационном периоде все больные наблюдались в отделении анестезиологии и реанимации, где продолжали мониторинг пульсоксиметрии, уровня неинвазивного АД и ЭКГ. Медикаментозная терапия проводилась по стандартной схеме.

На вторые сутки после операции осуществлялся перевод в профильное отделение. Пациенты III группы переводились в отделение травматологии с эпидуральным катетером, через который продолжалось проведение обезболивания в течение двух суток.

2.2 Характеристика методов исследования

В ходе работы проведено комплексное исследование состояния системы гемостаза (сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного, антикоагулянтного и фибринолитического), включающее в себя использование инструментального метода гемокоагулографии, проведение общепринятых биохимических методов исследования системы гемостаза и оценку агрегационной активности тромбоцитов.

Также проводилась динамическая оценка гематологических показателей красной крови по следующим лабораторным данным: концентрации гемоглобина и количества эритроцитов в крови.

Учитывая тот факт, что боль повышает уровень «стресс-гормонов», оценивали динамику концентрации кортизола и АКТГ в плазме крови.

Исследование системы гемостаза, гематологических показателей красной крови, а также концентрации кортизола и АКТГ проводилось в пять этапов: за сутки до операции, сразу после окончания оперативного вмешательства, на 1-е, 3-и и 5-е сутки после операции.

Оценка интраоперационной кровопотери осуществлялась гравиметрическим методом. Подсчет объема послеоперационной кровопотери осуществлялся до удаления дренажа из области хирургического вмешательства (2-е – 3-и сутки).

Эффективность проведения послеоперационного обезболивания оценивалась по 10-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и проводилась в четыре этапа: по окончании оперативного вмешательства, спустя 12 часов, на 1-е и 3-и сутки после операции.

2.2.1 Исследование функционального состояния системы гемостаза

Базовым методом исследования функционального состояния системы гемостаза был использован инструментальный метод гемокоагулографии на портативном анализаторе реологических свойств крови АРП-01 «Меднорд». Данный анализатор разработан научно – производственным объединением «Меднорд» (г. Томск), апробирован и внедрен в клиническую практику кафедрой анестезиологии и реаниматологии Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск).

Прибор позволяет осуществлять контроль незначительных изменений агрегатного состояния крови, производить вычисления амплитудных и хронометрических констант, характеризующих основные этапы коагуляции и фибринолиза, выявлять патологические изменения этих характеристик в целях ранней диагностики различных нарушений [7; 8; 64; 67; 80; 83; 92]. Указанный прибор и методика исследования запатентованы (Патент на изобретение № 2063037 «Способ оценки функционального состояния системы гемостаза», заявка 5062553/14(043148) от 22.09.1992 года). Аппарат разрешен к производству и применению в медицинской практике (протокол № 5 Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Российской Федерации от 25.06.1996 года, зарегистрирован в государственном реестре изобретений 27.06.1996 года, ТУ 9443-001-066-893-33-95).

При проведении исследования нестабилизированную венозную кровь в объеме 2 мл помещали в кювету анализатора, заранее прогретую до температуры +37 °С. Регистрацию происходящих процессов осуществляли в

течение 90 мин.

Регистрировались следующие показатели:

- Ag – показатель интенсивности агрегации, позволяющий оценить спонтанную агрегационную активность тромбоцитов (относительная единица);

- g – время реакции (время, прошедшее от начала забора крови до увеличения значения амплитуды на 10 отн. ед. от начального показателя), характеризует первую и вторую фазы процесса свертывания крови, отражает протромбиновую активность крови и время начала образования сгустка, позволяет судить о функциональном состоянии прокоагулянтного звена системы гемостаза (минуты);

- k – константа тромбина (определяется как время, прошедшее от конца периода реакции до увеличения значений амплитуды на 100 отн. ед. от уровня максимального значения амплитуды за период реакции), характеризует время образования сгустка, позволяет оценить интенсивность процессов образования протромбиназы и тромбина, функциональную полноценность протромбинового комплекса и антитромбинового потенциала крови (минуты);

- t – константа свертывания крови, соответствует периоду от конца видимого свертывания крови до начала ретракции сгустка, характеризует третью фазу свертывания крови (минуты);

- AM – фибрин-тромбоцитарная константа крови, характеризует структурные реологические свойства образовавшегося сгустка (вязкость, плотность, пластичность), отражает функциональную полноценность его составных частей (относительная единица);

- T – время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка (определяется как время, прошедшее от поступления первой порции крови в кювету прибора до наступления AM), константа тотального свертывания крови и начала лизиса, данный показатель отражает состояние не только прокоагулянтного звена системы гемостаза, но и антикоагулянтную активность (минуты);

- F – суммарный показатель ретракции и спонтанного лизиса сгустка, характеризует работу системы гемостаза в четвертой фазе свертывания крови – ретракцию сгустка, полноценность ретракции и интенсивность фибринолиза (процент).

На рисунке 1 представлен графический вариант нормы гемостазиограммы.

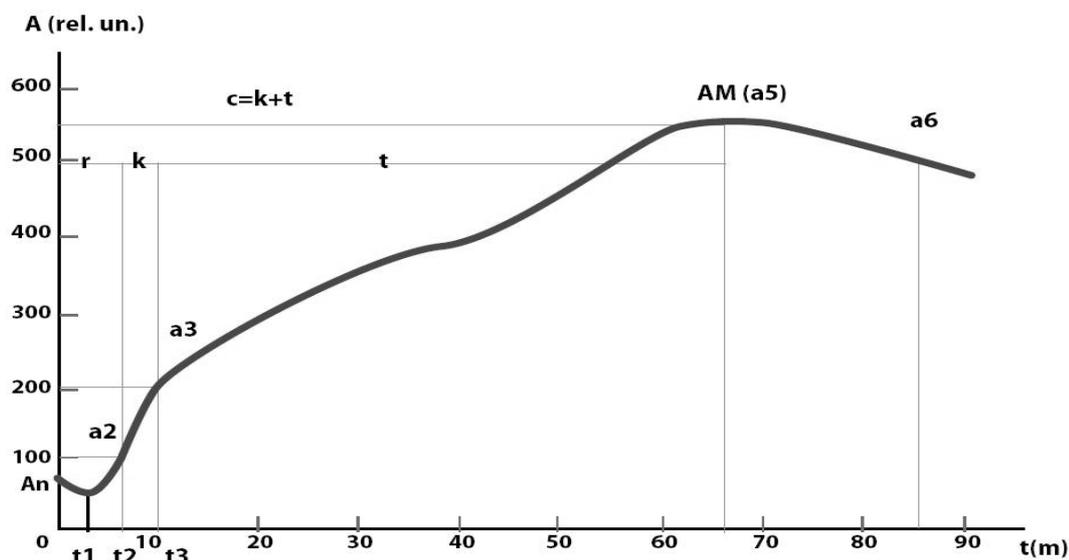


Рисунок 1 – Нормальная гемостазиограмма

Для оценки объективности и точности исследований, проводимых на гемокоагулографе АРП-01 «Меднорд», был выполнен комплекс традиционно используемых биохимических методов исследования системы гемостаза на автоматическом коагулометре «ACL-200» (США) [35; 50; 51].

1. Определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). В основе метода лежит принцип измерения времени свертывания рекальцифицированной бедной тромбоцитами плазмы в условиях стандартной контактной (коалин) фосфолипидной (кефалин) активации. Активированное частичное тромбопластиновое время – это тест, позволяющий выявить плазменные дефекты внутренней активации X фактора в первой (образование протромбиназы) фазе свертывания крови. Результат выражали в секундах.

2. Определение протромбинового времени (ПВ) по А. J. Qwick, с расчетом протромбинового индекса (ПТИ). Принцип основан на измерении времени

свертывания рекальцифицированной плазмы при добавлении к ней тканевого тромбопластина определенной активности. Исследуемую плазму в объеме 0,1 мл подогрели в пробирке на водяной бане при +37 °С. Через 1 мин добавляли 0,2 мл подогретой до +37 °С тромбопластин-кальциевой смеси. Секундомером определяли время свертывания. Протромбиновое время характеризует первую (протромбинообразование) и вторую (тромбинообразование) фазы плазменного гемостаза и отражает активность протромбинового комплекса (факторов VII, V, X и собственно протромбина – фактора II). Протромбиновый индекс определялся как соотношение ПВ нормальной контрольной плазмы к ПВ плазмы пациента ×100.

3. Определение международного нормализованного отношения (МНО) – это математический показатель теста на свертываемость крови, введенный для единообразия в оценке влияния антикоагулянтов на ПВ при проведении антикоагулянтной терапии. Определение МНО гарантирует возможность сравнения результатов при определении ПВ, обеспечивая точный контроль терапии непрямыми антикоагулянтами. Международные нормализованные отношения рассчитываются как отношение протромбинового времени пациента к идеальному протромбиновому времени, возведенное в значение международного индекса чувствительности (МИЧ) для реагента (указывается в паспорте набора) (формула 1).

$$\text{МНО} = (\text{ПВ пациента} / \text{среднее нормальное ПВ})^{\text{ISI(МИЧ)}} \quad (1)$$

где ISI (МИЧ) – международный индекс чувствительности) – показатель чувствительности тромбопластина относительно международного стандарта.

4. Гравиметрический метод определения фибриногена по Р. А. Рутберг. В основе метода лежит принцип высушивания и взвешивания сгустка фибрина, образовавшегося после свертывания плазмы. К 1 мл плазмы в пробирке последовательно добавляли 0,1 мл эмульсии тромбопластина и 0,1 мл 5 %

хлорида кальция. Смесь инкубировали на водяной бане при температуре $+37^{\circ}\text{C}$ 10 мин, после чего образовавшийся сгусток переносили на фильтрованную бумагу и высушивали. Сгусток фибрина выдерживали на открытом воздухе при комнатной температуре в течение 15–20 мин и взвешивали на торсионных весах. При умножении массы фибрина на коэффициент 0,2 рассчитывали содержание фибриногена в плазме (грамм/литр).

Для более детальной оценки сосудисто-тромбоцитарного компонента системы гемостаза в работе был использован метод оценки агрегационной активности тромбоцитов на анализаторе «AMS-600» (Белоруссия). В основу работы анализатора положен принцип светорассеяния, предложенный Борном. Использование агрегометра дает возможность простой и быстро проводимой лабораторной оценке как повышенной агрегационной активности тромбоцитов, так и сниженной их способности к агрегации [11; 67; 70; 96].

В качестве индуктора агрегации тромбоцитов был использован адреналин. Адреналин-индуцированная агрегация является удобной моделью как для исследования первичной агрегации тромбоцитов (I фазы), так и для оценки секреторных процессов в тромбоцитарных гранулах и реакции освобождения содержащихся в них биологически активных субстанций (II фазы), данному виду агрегации не предшествует изменение формы тромбоцитов. Адреналиновая агрегация намного меньше зависит от концентрации раствора, поэтому этот вид исследования является более подходящим для диагностических исследований при кровоточивости.

Мерой агрегационного процесса является графически регистрируемое падение оптической плотности плазмы крови в результате потребления тромбоцитов в агрегатах, образующихся под воздействием индуктора агрегации. Кривая, регистрируемая при записи адреналин-индуцированной агрегации, имеет две волны. Адреналин при контакте с тромбоцитами взаимодействует с α_2 -адренорецепторами, что вызывает ингибирование аденилатциклазы и способствует развитию первой волны агрегации. Вторичная агрегация при

индукции процесса адреналином является итогом развития реакции высвобождения и продукции тромбоксана А-2.

Забор крови для исследования осуществлялся самотеком после пункции вены. Кровь стабилизировали 3,8 % раствором цитрата натрия, добавляемым в соотношении один к девяти. Для исключения контактной активации тромбоцитов в работе использовали только пластмассовую или силиконовую посуду. Вначале кровь центрифугировали на малых оборотах (15 мин при 1000 g), при этом отделяется богатая тромбоцитами плазма, которая отсасывается в пластмассовые пробирки. Затем оставшуюся кровь снова центрифугировали, но уже на более высоких оборотах (15 мин при 2000 g), образующийся после повторного центрифугирования верхний слой является бестромбоцитарной плазмой. Богатую тромбоцитами плазму использовали для исследования их функциональной активности, а бестромбоцитарную плазму – для калибровки шкалы оптической плотности прибора.

При постановке адреналин-индуцированной агрегации к 0,45 мл богатой тромбоцитами плазме добавляли 0,05 мл стандартизованного раствора адреналина, при этом обе фазы агрегации были легко и хорошо различимы.

В ходе исследования регистрировали следующие показатели:

- степень агрегации (процент);
- скорость агрегации (процент/минута);
- время агрегации (секунды);
- количество тромбоцитов ($\times 10^9$ /литр).

При проведении количественного анализа - производился подсчет тромбоцитов в счетной камере Горяева с применением раствора оксалата аммония. В пластиковую пробирку отмеривали 1,98 мл 1 % оксалата аммония, затем вносили 0,02 мл крови. В течение двух минут содержимое пробирки тщательно перемешивали, заполняли две камеры Горяева и на 15 минут помещали их для оседания тромбоцитов во влажную камеру. В каждой камере подсчитывали тромбоциты в 25 больших квадратах, используя

фазовоконтрастную микроскопию. Среднюю арифметическую величину параллельных измерений умножали на 1000 и получали количество тромбоцитов в одном мкл.

Контрольные параметры системы гемостаза

На основании проведенного исследования системы гемостаза в группе из 30 здоровых добровольцев были определены варианты нормы основных регистрируемых показателей, с которым и проводили сравнение в исследуемых группах. Полученные результаты исследования системы гемостаза в контрольной группе представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Показатели системы гемостаза контрольной группы

Анализируемая константа	Контрольная группа n = 30	Нормальные показатели
Ar, отн. ед.	$-5,07 \pm 0,35$	-4,50... -6,50
r, мин	$6,38 \pm 0,14$	5,0–7,0
k, мин	$5,16 \pm 0,18$	4,0–6,0
t, мин	$32,10 \pm 0,36$	30–45
AM, отн. ед.	$618,35 \pm 5,30$	500,0–700,0
T, мин	$49,78 \pm 0,66$	40,0–60,0
F, %	$9,59 \pm 0,58$	9,0–15,0
АЧТВ, с	$38,0 \pm 0,80$	35–42
ПВ, с	$12,6 \pm 0,35$	11–14
ПТИ, %	$98,8 \pm 4,26$	80–110
МНО, ед.	$1,02 \pm 0,13$	1,0
Общий фибриноген, г/л	$3,15 \pm 0,24$	2–4
Степень агрегации, %	$78,16 \pm 0,72$	70–80
Скорость агрегации, %/мин	$12,28 \pm 0,71$	11,5–13,5
Время агрегации, %/мин	$8,41 \pm 0,17$	7,5–9,5
Количество тромбоцитов, $10^9/\text{л}$	$235,0 \pm 19,8$	170–350
Примечание – n общее количество больных в конкретной группе		

2.2.2 Исследование гематологических показателей

В ходе нашей работы так же проводилась оценка динамики гематологических показателей электронно-автоматическим методом по следующим лабораторным данным:

- концентрация гемоглобина (грамм/литр);
- количество эритроцитов в крови ($\times 10^{12}$ /литр).

Контрольные гематологические показатели

На основании проведенного исследования показателей красной крови в группе из 30 здоровых добровольцев были определены варианты нормы, с которыми и проводили сравнение в исследуемых группах.

Полученные результаты исследования показателей красной крови в контрольной группе представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Гематологические показатели контрольной группы

Анализируемая константа	Контрольная группа n = 30	Нормальные показатели
Концентрация гемоглобина, г/л	$136,8 \pm 3,8$	у женщин 115–145 у мужчин 132–164
Количество эритроцитов, 10^{12} /л	$4,4 \pm 1,2$	у женщин 3,7–4,7 у мужчин 4,0–5,1
Примечание – n общее количество больных в конкретной группе		

2.2.3 Определение объема кровопотери

Интраоперационную кровопотерю определяли гравиметрическим способом: по разности массы сухих и пропитанных кровью салфеток. При этом прибавляли 15 % от данной разности, что приходилось на массу крови, попавшую в ограничивающий операционное поле материал. Полученную величину

суммировали с объемом крови, находящейся в банке электроотсасывателя.

Послеоперационную кровопотерю оценивали по суммарному объему излившейся по дренажам крови. Подсчет осуществлялся в течение первых суток и в последующие дни раннего послеоперационного периода, до удаления дренажа из области хирургического вмешательства (2-е – 3-и сутки).

2.2.4. Определение уровня «стресс-гормонов»

Учитывая тот факт, что боль повышает уровень «стресс-гормонов», оценивали динамику концентрации кортизола и АКТГ в плазме крови на аппарате «IMMUNELE-1000» (США).

Адрено-кортикотропный гормон – полипептидный гормон, вырабатываемый передней долей гипофиза. Секреция АКТГ находится под стимулирующим контролем кортикотропин-рилизинг гормона гипоталамуса. Адрено-кортикотропный гормон, в свою очередь, стимулирует продукцию кортизола корой надпочечников. Сильная стрессовая ситуация приводит к резкому повышению кортизола в крови.

Контрольные показатели уровня «стресс-гормонов»

На основании проведенного исследования концентрации кортизола и АКТГ в группе из 30 здоровых добровольцев был получен вариант нормы, с которым и проводили сравнение показателей в исследуемых группах.

Результаты исследования концентрации кортизола и АКТГ у лиц контрольной группы представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Показатели уровня «стресс-гормонов» в контрольной группе

Анализируемая константа	Контрольная группа n = 30	Нормальные показатели
Кортизол, нмоль/л	336 ± 48,5	130–750
АКТГ, пг/мл	25,8 ± 3,14	9–52
Примечание – n общее количество больных в конкретной группе		

2.2.5. Оценка послеоперационного обезболивания

Использовалась 10-балльная ВАШ (Visual Analogue Scale, VAS). Данная шкала представляет собой отрезок прямой длиной 10 см (100 мм), без делений и цифр, начало которого имеет обозначение «боли нет», а окончание – «невыносимая боль».

Эффективность проведения послеоперационного обезболивания оценивалась в четыре этапа: по окончании оперативного вмешательства, через 12 часов, на 1-е и 3-и сутки после операции.

Интенсивность боли отражалась в баллах: 0 – нет боли, 1 – слабая, 2-умеренная, 3 – сильная, 4 – очень сильная боль.

2.2.6. Математический анализ полученных результатов

Полученные в работе количественные данные обработаны с помощью общепринятых в медико-биологических исследованиях методов системного анализа с привлечением программ Excel и Statistica 6.0, в соответствии с современными требованиями к проведению анализа медицинских данных [4; 77].

На первом этапе оценивалась нормальность распределения количественных показателей в выборке с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Затем проведена оценка выборочных средних и ошибки среднего, результаты представлены как \bar{X} (среднее значение) и m (ошибка среднего). В том случае, когда закон распределения измеренных величин можно было считать нормальным с помощью t-критерия Стьюдента проверяли статистическую гипотезу о равенстве средних значений. Для сравнения признаков, не поддающихся нормальному распределению, был использован непараметрический метод для независимых выборок – тест Манна-Уитни (U-тест). При проверке статистических гипотез вероятность ошибочного принятия неверной гипотезы (p) не превосходила 0,05 (5 %). Количественный материал представлен в виде таблиц.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Функциональное состояние системы гемостаза на этапах исследования

На первом этапе исследования проведена комплексная оценка функционального состояния компонентов системы гемостаза у всех пациентов, участвующих в исследовании.

На начальном этапе исследования (за сутки до оперативного вмешательства) были проанализированы хронометрические и структурные константы гемокоагулограммы, традиционных биохимических методов исследования системы гемостаза, а также проведен анализ адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов у всех пациентов, включенных в исследование (120 человек).

Показатели системы гемостаза на первом этапе исследования представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Показатели системы гемостаза на первом этапе исследования ($X \pm m$)

Анализируемая константа	Контрольная группа n = 30	Группа исследования n = 120
Ag, отн. ед.	$-5,07 \pm 0,35$	$-5,09 \pm 0,36$
г, мин	$6,38 \pm 0,14$	$6,41 \pm 0,15$
к, мин	$5,16 \pm 0,18$	$5,21 \pm 0,19$
t, мин	$32,10 \pm 0,36$	$32,14 \pm 0,37$
AM, отн. ед.	$618,35 \pm 5,30$	$618,38 \pm 5,32$
T, мин	$49,78 \pm 0,66$	$49,84 \pm 0,67$
F, %	$9,59 \pm 0,58$	$9,61 \pm 0,59$
АЧТВ, с	$38,10 \pm 0,80$	$38,40 \pm 0,82$
ПВ, с	$12,6 \pm 0,35$	$12,80 \pm 0,37$
ПТИ, %	$98,8 \pm 4,26$	$98,40 \pm 4,23$

Продолжение таблицы 8

Анализируемая константа	Контрольная группа n = 30	Группа исследования n = 120
МНО, ед.	1,02 ± 0,13	0,98 ± 0,12
Общий фибриноген, г/л	3,15 ± 0,24	3,14 ± 0,21
Степень агрегации, %	78,16 ± 0,72	78,19 ± 0,73
Скорость агрегации, %/мин	12,28 ± 0,71	12,31 ± 0,72
Время агрегации, %/мин	8,41 ± 0,17	8,43 ± 0,18
Количество тромбоцитов, 10 ⁹ /л	235,0 ± 19,8	234,0 ± 19,6
Примечание – n общее количество больных в конкретной группе		

Исходно в предоперационном периоде у всех обследованных больных, включенных в исследование, не отмечалось статистически достоверной разницы средних значений анализируемых амплитудных и хронометрических констант по сравнению с показателями контрольной группы ($p > 0,05$).

Исследование динамики функционального состояния системы гемостаза на втором этапе исследования (сразу после окончания оперативного вмешательства) показало, что во всех исследуемых группах происходит достоверное снижение активности, как коагуляционного, так и сосудисто-тромбоцитарного компонентов системы гемостаза с ослаблением интенсивности всех фаз свертывания крови. Выявлена структурная и хронометрическая гипокоагуляция на фоне нормальной фибринолитической активности крови.

Динамика изменения показателей системы гемостаза на втором этапе исследования представлена в таблице 9.

Таблица 9 – Показатели системы гемостаза на втором этапе исследования ($X \pm m$)

Анализируемая константа	Показатели I этапа	Исследуемые группы		
		I n=40	II n=40	III n=40
Аг, отн. ед.	-5,09 ± 0,36	-4,98 ± 0,35	-4,92 ± 0,32	-4,96 ± 0,34
г, мин	6,41 ± 0,15	7,08 ± 0,19	7,01 ± 0,17	7,04 ± 0,18

Продолжение таблицы 9

Анализируемая константа	Показатели I этапа	Исследуемые группы		
		I <i>n</i> =40	II <i>n</i> =40	III <i>n</i> =40
<i>k</i> , мин	5,21 ± 0,19	6,37 ± 0,16*	6,34 ± 0,14*	6,35 ± 0,15*
<i>t</i> , мин	32,14 ± 0,37	34,69 ± 0,44*	34,58 ± 0,42*	34,62 ± 0,43*
AM, отн. ед.	618,38 ± 5,32	479,8 ± 4,36*	473,9 ± 4,29*	476,7 ± 4,32*
<i>T</i> , мин	49,84 ± 0,67	58,64 ± 0,71*	58,52 ± 0,69*	58,59 ± 0,70*
<i>F</i> , %	9,61 ± 0,59	9,78 ± 0,63	9,72 ± 0,61	9,75 ± 0,62
АЧТВ, с	38,4 ± 0,82	42,4 ± 0,97*	42,3 ± 0,96*	42,5 ± 0,98*
ПВ, с	12,8 ± 0,37	15,6 ± 0,43*	15,2 ± 0,41*	15,4 ± 0,42*
ПТИ, %	98,4 ± 4,23	89,2 ± 4,19*	88,6 ± 4,16*	88,9 ± 4,18*
МНО, ед.	0,98 ± 0,12	1,76 ± 0,24*	1,68 ± 0,21*	1,72 ± 0,22*
Общий фибриноген, г/л	3,14 ± 0,23	3,06 ± 0,19	3,05 ± 0,18	3,08 ± 0,20
Степень агрегации, %	78,19 ± 0,73	59,63 ± 0,69*	59,51 ± 0,67*	59,57 ± 0,68*
Скорость агрегации, %/мин.	12,31 ± 0,72	9,78 ± 0,57*	9,72 ± 0,54*	9,74 ± 0,56*
Время агрегации, мин	8,43 ± 0,18	9,72 ± 0,24*	9,64 ± 0,22*	9,68 ± 0,23*
Количество тромбоцитов, 10 ⁹ /л	234,0 ± 19,6	207,0 ± 16,4*	206,0 ± 16,1*	208,0 ± 16,7*
Примечания: * – статистически достоверные отличия значений (<i>p</i> < 0,05) от показателей I этапа исследования; <i>n</i> – общее количество больных в конкретной группе				

Об этом свидетельствуют статистически значимые (*p* < 0,05) изменения показателей гемостазиограммы: происходит увеличение константы тромбина *k* на 20,8 % и константы свертывания крови *t* на 7,6 %, показатель фибрин-тромбоцитарной константы *AM* уменьшился на 22,7 %, удлинилось время образования сгустка *T* на 17,6 % от исходных показателей, а общая фибринолитическая активность *F* и интенсивность спонтанной агрегации тромбоцитов *Ar* не претерпели значительных изменений (*p* > 0,05) по сравнению с начальными показателями.

Анализ биохимических методов исследования системы гемостаза так же выявил ослабление коагуляционного потенциала на фоне нормальной фибринолитической активности крови во всех группах исследования. Об этом

свидетельствуют статистически значимые ($p < 0,05$) удлинения АЧТВ на 10,68 %, ПВ на 20,31 % и МНО на 75,51 %, а также снижение ПТИ на 9,66 % по сравнению с исходными показателями. В свою очередь, показатели фибриногена не претерпели значительных изменений ($p > 0,05$).

В ходе исследования сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза, во всех группах отмечалось снижение агрегационной активности тромбоцитов. Об этом говорят статистически значимые ($p < 0,05$) изменения параметров агрегатограммы: произошло снижение степени агрегации CA на 23,8 % и скорости агрегации тромбоцитов V на 21,3 %, а время агрегации t увеличилось на 14,5 % по сравнению с показателями I этапа исследования. Достоверной межгрупповой разницы в показателях не отмечено ($p > 0,05$).

Полученные в ходе второго этапа результаты свидетельствуют о том, что проводимые противотромботические мероприятия и адекватное обезболивание в интраоперационном периоде способствуют развитию структурной и хронометрической гипокоагуляции на фоне нормальной фибринолитической активности крови и приводят к снижению активности, как коагуляционного, так и сосудисто-тромбоцитарного компонентов системы гемостаза с ослаблением интенсивности всех фаз свертывания. Данное состояние позволяет избежать выраженных сдвигов в системе гемостаза и способствует снижению развития тромбогеморрагических осложнений в послеоперационном периоде.

В свою очередь на следующем этапе исследования (по окончании первых суток после операции), были выявлены изменения в системе гемостаза характерные определенному виду послеоперационного обезболивания (таблица 10).

Так, у пациентов I группы происходит достоверное усиление активности как коагуляционного, так и сосудисто-тромбоцитарного компонентов системы гемостаза с усилением интенсивности всех фаз свертывания крови.

Таблица 10 – Показатели системы гемостаза на третьем этапе исследования ($X \pm m$)

Анализируемая константа	Показатели I этапа	Исследуемые группы		
		I ($n = 40$)	II ($n = 40$)	III ($n = 40$)
Ag, отн. ед.	$-5,09 \pm 0,36$	$-6,87 \pm 0,49^*$	$-2,98 \pm 0,16^*$	$-4,92 \pm 0,30$
r , мин	$6,41 \pm 0,15$	$4,26 \pm 0,17^*$	$7,62 \pm 0,34^*$	$7,12 \pm 0,31$
k , мин	$5,21 \pm 0,19$	$4,63 \pm 0,18^*$	$7,18 \pm 0,32^*$	$6,34 \pm 0,27^*$
t , мин	$32,14 \pm 0,37$	$29,47 \pm 0,31^*$	$42,06 \pm 0,52^*$	$36,57 \pm 0,46$
AM, отн. ед.	$618,38 \pm 5,32$	$663,41 \pm 5,58^*$	$524,32 \pm 4,12^*$	$562,23 \pm 4,21^*$
T , мин	$49,84 \pm 0,67$	$45,28 \pm 0,49^*$	$56,24 \pm 0,62^*$	$52,58 \pm 0,58^*$
F , %	$9,61 \pm 0,59$	$4,23 \pm 0,26^*$	$11,83 \pm 0,78^*$	$9,72 \pm 0,61$
АЧТВ, с	$38,4 \pm 0,82$	$24,5 \pm 0,56^*$	$43,6 \pm 1,02^*$	$40,6 \pm 0,87^*$
ПВ, с	$12,8 \pm 0,37$	$10,4 \pm 0,28^*$	$15,8 \pm 0,43^*$	$14,8 \pm 0,41^*$
ПТИ, %	$98,4 \pm 4,23$	$108,3 \pm 4,82^*$	$87,4 \pm 4,15^*$	$88,3 \pm 4,21^*$
МНО, ед.	$0,98 \pm 0,12$	$0,84 \pm 0,09$	$2,83 \pm 0,42^*$	$2,36 \pm 0,38^*$
Общий фибриноген, г/л	$3,14 \pm 0,23$	$4,72 \pm 0,34^*$	$3,56 \pm 0,32^*$	$3,12 \pm 0,21$
Степень агрегации, %	$78,19 \pm 0,73$	$86,17 \pm 0,84^*$	$38,63 \pm 0,62^*$	$54,67 \pm 0,73^*$
Скорость агрегации, %/мин	$12,31 \pm 0,72$	$18,76 \pm 0,92^*$	$9,36 \pm 0,53^*$	$10,24 \pm 0,65^*$
Время агрегации, мин	$8,43 \pm 0,18$	$7,98 \pm 0,15$	$9,52 \pm 0,28^*$	$9,18 \pm 0,24$
Количество тромбоцитов, $10^9/\text{л}$	$234,0 \pm 19,6$	$216,0 \pm 18,9$	$211,0 \pm 17,4$	$204,0 \pm 16,7$
Примечания: * – статистически достоверные отличия значений ($p < 0,05$) от показателей I этапа исследования; n – общее количество больных в конкретной группе				

Происходит развитие структурной и хронометрической гиперкоагуляции на фоне угнетения фибринолитической активности крови. Это подтверждается статистически значимыми изменениями следующих параметров: время реакции r укорочено на 33,8 %, уменьшены константа тромбина k на 11,8 % и константа свертывания крови t на 8,3 %, увеличен показатель фибрин-тромбоцитарной константы AM на 7,3 %, уменьшено время образования сгустка T на 9,1 %, также регистрировали угнетение фибринолитической активности крови, характеризующееся снижением показателя ретракции-лизиса гемостазиограммы F

на 55,9 % и увеличением интенсивности спонтанной агрегации тромбоцитов Ar на 34,7 % по сравнению с показателями I этапа исследования ($p < 0,05$). Биохимические тесты также подтвердили усиление коагуляционного потенциала и фибринолитической активности крови: произошло увеличение ПТИ на 10,16 % и общего фибриногена на 50,32 %, уменьшение ПВ на 18,75 % и АЧТВ на 36,20 % по сравнению с начальными показателями ($p < 0,05$). На агрегатограмме отмечается статистически значимое усиление агрегационной активности тромбоцитов: усилились степень агрегации CA на 10,2 % и скорость агрегации V на 51,5 % по сравнению с исходными показателями ($p < 0,05$).

В тоже время, у пациентов II группы на данном этапе исследования происходит выраженное снижение агрегационной активности тромбоцитов, развитие структурной и хронометрической гипокоагуляции на фоне умеренного усиления активности фибринолиза. Это подтверждается статистически значимым изменением параметров гемостазиограммы ($p < 0,05$): время реакции r увеличилось на 18,2 %, увеличились константа тромбина k на 36,7 % и константа свертывания крови t на 30,8 %, показатель фибрин-тромбоцитарной константы AM уменьшился на 14,7 %, увеличилось время образования сгустка T на 12,9 %, регистрировалось также усиление фибринолитической активности крови, характеризующееся увеличением показателя ретракции-лизиса гемостазиограммы F на 23,2 % и снижением интенсивности спонтанной агрегации тромбоцитов Ar на 41,6 % по сравнению с начальными показателями. На коагулограмме отмечается статистически значимое ($p < 0,05$) удлинение ПВ на 23,44 %, АЧТВ на 13,54 % и МНО на 188,78 %, снижение ПТИ на 11,18 %, увеличение общего фибриногена на 13,38 % с показателями I этапа исследования, что также подтверждает ослабление коагуляционного потенциала крови на фоне умеренного усиления активности фибринолиза. На агрегатограмме продолжается статистически значимое снижение агрегационной активности тромбоцитов: степень агрегации CA снизилась на 50,6 %, скорость агрегации тромбоцитов V снизилась на 24,4 %, время агрегации t увеличилось на 12,7 % по сравнению с

исходными показателями ($p < 0,05$).

У пациентов III группы исследования выявлено умеренное снижение агрегационной активности тромбоцитов и развитие гипокоагуляции на фоне нормальной фибринолитической активности крови. Об этом свидетельствуют изменения ряда параметров: увеличилась константа тромбина k на 20,8 % и константа свертывания крови t на 13,7 %, показатель фибрин-тромбоцитарной константы AM уменьшился на 8,6 %, увеличилось время образования сгустка T на 5,6 % по сравнению с показателями I этапа исследования ($p < 0,05$), при этом общая фибринолитическая активность F и интенсивность спонтанной агрегации тромбоцитов Ar не претерпели значительных изменений от исходных данных ($p > 0,05$). Коагуляционные тесты отмечают статистически значимое ($p < 0,05$) удлинение ПВ на 15,63 %, АЧТВ на 5,73 % и МНО на 140,82 %, а также снижение ПТИ на 10,26 % по сравнению с начальными показателями, подтверждающие ослабление коагуляционного потенциала крови, а показатели фибриногена не претерпели значительных изменений от исходного уровня ($p > 0,05$). На агрегатограмме сохраняется статистически значимое снижение агрегационной активности тромбоцитов: степень агрегации CA снизилась на 30,1 %, скорость агрегации тромбоцитов V снизилась на 17,3 % по сравнению с исходными показателями ($p < 0,05$).

При дальнейшем исследовании динамики функционального состояния системы гемостаза (на третьи сутки после операции) также сохранялись определенные характерные закономерности (таблица 11).

Так, у пациентов I группы исследования сохраняются явления гиперкоагуляции на фоне усиления фибринолитической активности крови. Это подтверждается сохраняющимся статистически значимым ($p < 0,05$) укорочением времени реакции r на 37,4 %, уменьшением константы тромбина k на 12,8 % и константы свертывания крови t на 9,8 %, увеличением показателя фибрин-тромбоцитарной константы AM на 8,7 %, снижением времени образования сгустка T на 6,4 %, продолжается угнетение фибринолитической активности крови,

характеризующееся снижением показателя ретракции-лизиса F на 53,6 % и увеличением интенсивности спонтанной агрегации тромбоцитов Ar на 27,8 % в сравнении с показателями I этапа исследования.

Таблица 11 – Показатели системы гемостаза на четвертом этапе исследования ($X \pm m$)

Анализируемая константа	Показатели I этапа	Исследуемые группы		
		I ($n = 40$)	II ($n = 40$)	III ($n = 40$)
Ag, отн. ед.	$-5,09 \pm 0,36$	$-6,52 \pm 0,45^*$	$-3,14 \pm 0,23^*$	$-4,98 \pm 0,35$
г, мин	$6,41 \pm 0,15$	$4,03 \pm 0,19^*$	$7,54 \pm 0,32^*$	$6,94 \pm 0,29$
к, мин	$5,21 \pm 0,19$	$4,58 \pm 0,16^*$	$7,11 \pm 0,30^*$	$6,18 \pm 0,24$
t, мин	$32,14 \pm 0,37$	$29,01 \pm 0,28^*$	$37,86 \pm 0,48^*$	$35,72 \pm 0,40^*$
AM, отн. ед.	$618,38 \pm 5,32$	$668,37 \pm 5,71^*$	$541,24 \pm 4,36^*$	$576,43 \pm 4,45^*$
T, мин	$49,84 \pm 0,67$	$46,63 \pm 0,55^*$	$54,87 \pm 0,78^*$	$51,76 \pm 0,61^*$
F, %	$9,61 \pm 0,59$	$4,45 \pm 0,32^*$	$12,18 \pm 0,82^*$	$9,68 \pm 0,58$
АЧТВ, с	$38,4 \pm 0,82$	$23,8 \pm 0,52^*$	$42,8 \pm 0,99^*$	$39,8 \pm 0,85$
ПВ, с	$12,8 \pm 0,37$	$10,2 \pm 0,27^*$	$15,7 \pm 0,42^*$	$14,6 \pm 0,39^*$
ПТИ, %	$98,4 \pm 4,23$	$104,8 \pm 4,65^*$	$86,5 \pm 4,11^*$	$91,6 \pm 4,18^*$
МНО, ед.	$0,98 \pm 0,12$	$0,78 \pm 0,08$	$2,87 \pm 0,43^*$	$2,31 \pm 0,36^*$
Общий фибриноген, г/л	$3,14 \pm 0,23$	$4,65 \pm 0,30^*$	$3,32 \pm 0,36$	$3,06 \pm 0,18$
Степень агрегации, %	$78,19 \pm 0,73$	$91,29 \pm 0,92^*$	$37,42 \pm 0,58^*$	$56,42 \pm 0,81^*$
Скорость агрегации, %/мин	$12,31 \pm 0,72$	$21,54 \pm 0,97^*$	$9,24 \pm 0,51^*$	$10,35 \pm 0,68^*$
Время агрегации, мин	$8,43 \pm 0,18$	$7,83 \pm 0,13$	$9,48 \pm 0,26^*$	$9,06 \pm 0,21$
Количество тромбоцитов, 10^9 /л	$234,0 \pm 19,6$	$211,0 \pm 17,3$	$213,0 \pm 18,4$	$207,0 \pm 17,0$
Примечания: * – статистически достоверные отличия значений ($p < 0,05$) от показателей I этапа исследования; n – общее количество больных в конкретной группе				

Биохимические методы подтверждают усиление коагуляционного потенциала крови и фибринолитической активности: происходит укорочение ПВ на 20,31 % и АЧТВ на 38,02 %, увеличение ПТИ на 6,51 % и общего фибриногена на 48,10 % по сравнению с исходными показателями ($p < 0,05$). На агрегатограмме

так же сохраняется статистически значимое усиление агрегационной активности тромбоцитов: увеличение степени агрегации CA на 16,7 % и скорости агрегации V на 73,9 % по сравнению с изначальными показателями ($p < 0,05$).

У пациентов II группы сохраняется выраженная гипокоагуляция на фоне умеренного снижения активности фибринолиза, о чем свидетельствует статистически значимое изменение ряда параметров: сохраняется увеличение времени реакции r на 17,1 %, увеличение константы тромбина k на 35,4 % и константы свертывания крови t на 17,8 %, уменьшение показателя фибрин-тромбоцитарной константы AM на 12,1 %, увеличение времени образования сгустка T на 10,2 %, увеличение общей фибринолитической активности F на 26,9 %, снижение интенсивности спонтанной агрегации тромбоцитов Ar на 38,4 % от исходных показателей ($p < 0,05$). На коагулограмме сохраняется ослабление коагуляционного потенциала крови, что подтверждается статистически значимым удлинением ПВ на 22,65 %, АЧТВ на 11,46 %, МНО на 192,85 % и снижением ПТИ на 12,10 % по сравнению с начальными показателями ($p < 0,05$). На агрегатограмме так же сохраняется статистически значимое снижение агрегационной активности тромбоцитов: степень агрегации CA снизилась на 52,1 %, скорость агрегации V снизилась на 25,4 %, а время агрегации t увеличилось на 12,2 % по сравнению с показателями I этапа исследования ($p < 0,05$).

В свою очередь, у пациентов III группы исследования сохраняются явления умеренной гипокоагуляции на фоне нормальной фибринолитической активности крови. На гемостазиограмме сохраняется незначительное увеличение константы свертывания крови t на 11,1 %, уменьшение показателя фибрин-тромбоцитарной константы AM на 6,3 %, увеличение времени образования сгустка T на 3,9 % ($p < 0,05$), при этом общая фибринолитическая активность F и интенсивность спонтанной агрегации тромбоцитов Ar не претерпевают значительных изменений от изначальных показателей ($p > 0,05$). Коагуляционные тесты отмечают статистически значимое ($p < 0,05$) удлинение ПВ на 14,10 % и МНО на 135,72 %, а так же снижение ПТИ на 6,90 %, при этом показатели фибриногена и АЧТВ не

претерпели значительных изменений от показателей I этапа исследования ($p > 0,05$). На агрегатограмме сохраняется статистически значимое снижение агрегационной активности тромбоцитов: отмечается снижение степени агрегации CA на 27,9 % и скорости агрегации V на 16,4 % по сравнению с изначальными показателями ($p < 0,05$).

На последнем этапе исследования (пятые сутки после оперативного вмешательства) в исследуемых группах так же сохраняются характерные изменения (таблица 12).

Таблица 12 – Показатели системы гемостаза на пятом этапе исследования ($X \pm m$)

Анализируемая константа	Показатели I этапа	Исследуемые группы		
		I ($n = 40$)	II ($n = 40$)	III ($n = 40$)
Ag, отн. ед.	$-5,09 \pm 0,36$	$-6,03 \pm 0,42$	$-3,76 \pm 0,25$	$-5,03 \pm 0,34$
г, мин	$6,41 \pm 0,15$	$5,12 \pm 0,23^*$	$7,28 \pm 0,30$	$6,53 \pm 0,28$
к, мин	$5,21 \pm 0,19$	$4,91 \pm 0,18$	$6,42 \pm 0,36^*$	$5,28 \pm 0,22$
t, мин	$32,14 \pm 0,37$	$30,24 \pm 0,34^*$	$34,56 \pm 0,42^*$	$32,86 \pm 0,40$
AM, отн. ед.	$618,38 \pm 5,32$	$639,26 \pm 5,40$	$583,42 \pm 4,58^*$	$604,78 \pm 5,02$
T, мин	$49,84 \pm 0,67$	$47,54 \pm 0,61$	$51,32 \pm 0,72$	$50,43 \pm 0,68$
F, %	$9,61 \pm 0,59$	$6,72 \pm 0,46^*$	$10,94 \pm 0,73^*$	$9,64 \pm 0,57$
АЧТВ, с	$38,4 \pm 0,82$	$27,3 \pm 0,64^*$	$40,5 \pm 0,86$	$38,5 \pm 0,81$
ПВ, с	$12,8 \pm 0,37$	$10,8 \pm 0,29^*$	$15,0 \pm 0,38^*$	$14,1 \pm 0,36$
ПТИ, %	$98,4 \pm 4,23$	$104,6 \pm 4,41^*$	$90,8 \pm 4,20^*$	$94,5 \pm 4,22$
МНО, ед.	$0,98 \pm 0,12$	$0,88 \pm 0,11$	$2,36 \pm 0,38^*$	$1,17 \pm 0,14$
Общий фибриноген, г/л	$3,14 \pm 0,23$	$3,94 \pm 0,26$	$3,30 \pm 0,34$	$3,04 \pm 0,17$
Степень агрегации, %	$78,19 \pm 0,73$	$82,16 \pm 0,80$	$43,78 \pm 0,64^*$	$74,18 \pm 0,72$
Скорость агрегации, %/мин	$12,31 \pm 0,72$	$15,27 \pm 0,83^*$	$11,74 \pm 0,68^*$	$12,26 \pm 0,71$
Время агрегации, мин	$8,43 \pm 0,18$	$7,91 \pm 0,16$	$9,12 \pm 0,23$	$8,56 \pm 0,20$
Количество тромбоцитов, 10^9 /л	$234,0 \pm 19,6$	$218,0 \pm 19,2$	$226,0 \pm 19,8$	$224,0 \pm 19,4$
Примечания: * – статистически достоверные отличия значений ($p < 0,05$) от показателей I этапа исследования; n – общее количество больных в конкретной группе				

У пациентов I группы все еще сохраняются явления умеренной гиперкоагуляции. На гемостазиограмме сохраняется укорочение времени реакции r на 20,5 %, уменьшение константы свертывания крови t на 6,4 % и сохраняется снижение показателя F на 30,1 % по сравнению с начальными показателями ($p < 0,05$). На коагулограмме сохраняется статистически значимое укорочение ПВ на 15,63 % и АЧТВ на 28,90 %, увеличение ПТИ на 6,30 % по сравнению с исходными показателями ($p < 0,05$). Также сохраняется статистически значимое увеличение скорости агрегации V на 23,3 % по сравнению с показателями I этапа исследования ($p < 0,05$).

В свою очередь, у пациентов II группы происходит сохранение явлений умеренной гипокоагуляции. На гемостазиограмме увеличены константа тромбина k на 22,3 % и константа свертывания крови t на 7,5 %, уменьшен показатель фибрин-тромбоцитарной константы MA на 5,1 %, усилены общая фибринолитическая активность F на 13,9 % от показателей I этапа исследования ($p < 0,05$). Коагуляционные тесты сохраняют статистически значимое удлинение ПВ на 17,18 % и МНО на 140,82 %, снижение ПТИ на 7,72 % в сравнении с исходными показателями ($p < 0,05$), а показатели фибриногена не претерпели значительных изменений от исходного уровня ($p > 0,05$). На агрегатограмме сохраняется статистически значимое снижение степени агрегации CA на 44,1 % и скорости агрегации V на 5,2 % по сравнению с изначальными показателями ($p < 0,05$).

А у пациентов III группы на последнем этапе контролируемые показатели не претерпевают значительных изменений от показателей I этапа исследования ($p > 0,05$).

3.2 Исследование показателей красной крови

При исследовании динамики гематологических показателей на начальном этапе были проанализированы показатели содержания гемоглобина и числа

эритроцитов у всех пациентов, включенных в исследование (120 человек).

Динамика изменения показателей красной крови на этапах исследования представлена в таблицах 13 и 14.

Таблица 13 – Динамика изменений количества гемоглобина (г/л) в исследуемых группах ($X \pm m$)

Этапы исследования	Исследуемые группы		
	I ($n = 40$)	II ($n = 40$)	III ($n = 40$)
Перед операцией	134,6 ± 3,5	136,5 ± 3,7	135,4 ± 3,6
По окончании оперативного вмешательства	102,4 ± 2,6*	103,2 ± 2,8*	101,7 ± 2,4*
По окончании 1-х суток после операции	87,3 ± 1,9**	78,5 ± 1,7***	92,4 ± 2,1*
По окончании 3-х суток после операции	91,2 ± 2,0**	80,3 ± 1,8***	102,1 ± 2,5*
По окончании 5-х суток после операции	101,8 ± 2,4**	94,2 ± 2,3***	118,3 ± 3,0*
Примечания: * – статистически достоверные отличия значений ($p < 0,05$) от исходных показателей; ** – $p1 < 0,05$ при сравнении между I и III группами исследования; *** – $p2 < 0,05$ при сравнении между II и III группами исследования; n – общее количество больных в конкретной группе			

Исходно в предоперационном периоде у всех обследованных больных, включенных в исследование, не отмечалось статистически достоверной разницы анализируемых показателей по сравнению с показателями контрольной группы ($p > 0,05$).

На втором этапе исследования из приведенных данных видно, что происходит статистически значимое снижение количества гемоглобина в I группе на 23,9 %, во II группе на 24,4 % и в III группе на 24,9 % от исходных показателей ($p < 0,05$). Также отмечается статистически значимое снижение числа эритроцитов в I группе на 21,9 %, во II группе на 20,9 %, в III группе на 21,4 % в сравнении с исходными показателями ($p < 0,05$). Это связано с неизбежной кровопотерей во время оперативного вмешательства. В свою очередь, достоверного различия в показателях между исследуемыми группами выявлено не

было ($p > 0,05$), так как во всех трех группах в качестве анестезиологического пособия использовалась СМА.

Таблица 14 – Динамика изменений числа эритроцитов ($10^{12}/л$) в исследуемых группах ($X \pm m$)

Этапы исследования	Исследуемые группы		
	I ($n = 40$)	II ($n = 40$)	III ($n = 40$)
Перед операцией	$4,1 \pm 0,09$	$4,3 \pm 1,1$	$4,2 \pm 1,0$
По окончании оперативного вмешательства	$3,2 \pm 0,06^*$	$3,4 \pm 0,07^*$	$3,3 \pm 0,06^*$
По окончании 1-х суток после операции	$2,9 \pm 0,04^{**}$	$2,6 \pm 0,03^{***}$	$3,1 \pm 0,05^*$
По окончании 3-х суток после операции	$3,0 \pm 0,04^{**}$	$2,7 \pm 0,03^{***}$	$3,4 \pm 0,07^*$
По окончании 5-х суток после операции	$3,5 \pm 0,07^{**}$	$3,3 \pm 0,06^{***}$	$3,9 \pm 0,08^*$
Примечания: * – статистически достоверные отличия значений ($p < 0,05$) от исходных показателей; ** – $p1 < 0,05$ при сравнении между I и III группами исследования; *** – $p2 < 0,05$ при сравнении между II и III группами исследования; n-общее количество больных в конкретной группе			

На дальнейших этапах исследования по окончании первых суток, на третьи и пятые сутки после оперативного вмешательства во всех трех группах сохраняется статистически значимое снижение количества гемоглобина и числа эритроцитов в сравнении с исходными показателями. В свою очередь, зарегистрирован достоверно больший уровень гемоглобина и концентрации эритроцитов в III группе ($p1 < 0,05$; $p2 < 0,05$) по сравнению с показателями других групп исследования (см. таблицы 13 и 14).

Как следует из результатов исследования, показатели красной крови в III группе были статистически значимо выше в течение всего послеоперационного периода по сравнению с другими группами исследования.

3.3 Определение объема кровопотери и использования компонентов донорской крови

Учитывая тот факт, что интраоперационная кровопотеря зависит от длительности оперативного вмешательства [21; 25], изначально нами проведена сравнительная оценка длительности самой операции (таблица 15).

Таблица 15 – Объем кровопотери на этапах эндопротезирования тазобедренного сустава ($X \pm m$)

Этапы исследования	Группы пациентов		
	I ($n = 40$)	II ($n = 40$)	III ($n = 40$)
Длительность операции, мин	$97 \pm 2,8$	$99 \pm 3,0$	$101 \pm 3,2$
Интраоперационная кровопотеря, мл	428 ± 23	427 ± 22	429 ± 24
Кровопотеря по окончании 1 суток после операции, мл	$456 \pm 28^*$	$512 \pm 32^{**}$	304 ± 18
Кровопотеря на 2–3 сутки после операции, мл	$117 \pm 9^*$	$209 \pm 14^{**}$	74 ± 6
Послеоперационная кровопотеря, мл	$573 \pm 28^*$	$721 \pm 36^{**}$	378 ± 21
Общая кровопотеря, мл	1001 ± 35	1148 ± 38	807 ± 30
Примечание – * – статистически достоверные отличия значений ($p1 < 0,05$) при сравнении между I и III группами исследования; ** – статистически достоверные отличия значений $p2 < 0,05$ при сравнении между II и III группами исследования; n – общее количество больных в конкретной группе			

Длительность операции в I группе составила ($97 \pm 2,8$) мин, во II группе – ($99 \pm 3,0$) мин, в III группе – ($101 \pm 3,2$) мин соответственно. Статистически достоверной разницы по данному показателю в исследуемых группах не выявлено ($p > 0,05$).

Далее нами проведена сравнительная оценка объема интра- и послеоперационной кровопотери в исследуемых группах.

В ходе хирургического вмешательства кровопотеря составила в I группе – (428 ± 23) мл, во II группе – (427 ± 22) мл и в III группе – (429 ± 24) мл. Учитывая тот факт, что всем пациентам в качестве интраоперационного обезболивания

использовалась СМА, статистически достоверной разницы в объеме интраоперационной кровопотери между группами пациентов не выявлено ($p > 0,05$).

При сравнении объема кровопотери в послеоперационном периоде было установлено, что наименьшая кровопотеря была в III группе – (378 ± 21) мл, в других группах она составила: в I группе – (573 ± 28) мл, во II группе – (721 ± 36) мл соответственно. Разница в объеме послеоперационной кровопотери между исследуемыми группами оказалось статистически значимой, при этом послеоперационная кровопотеря была больше в I группе на 51,6 %, во II группе на 90,7 %, чем в III группе исследования ($p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$).

Полученные результаты позволяют заключить, что использование продленной эпидуральной аналгезии после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава сопровождается значительно меньшей послеоперационной кровопотерей.

Одной из задач нашего исследования являлось сокращение использования компонентов донорской крови, так как сам факт переливания компонентов донорской крови предопределяет возможность развития многочисленных осложнений. Поэтому следующим этапом нашего исследования было изучение потребности в использовании компонентов донорской крови.

Восполнение кровопотери в исследуемых группах проводилось трансфузией донорской эритроцитарной массы. Показанием для переливания донорских эритроцитов считали снижение гемоглобина менее 70 г/л и гематокрита менее 25 %.

За весь период наблюдения донорская эритроцитарная масса была использована в I группе у 9 пациентов (7,5 %), во II группе у 13 больных (10,8 %), тогда как в III группе гемотрансфузии применяли у 1 пациента (0,8 %), что было значительно реже по сравнению с другими группами исследования. При определении «хи-квадрата» получается существенная разница между I и III

группами ($\chi^2 = 5,600$; $p = 0,018$) и отсутствует разница между II и III группами ($\chi^2 = 0,564$; $p = 0,453$).

В ходе исследования выяснилось, что в результате более высокого объема послеоперационной кровопотери в I и II группах исследования, объем трансфузии донорской эритроцитарной массы в этих группах также оказался достоверно выше, чем в III группе исследования. Применение продленной эпидуральной аналгезии в послеоперационном периоде сопровождалось значительным снижением частоты и объема использования компонентов донорской крови ($p < 0,05$).

3.4 Определение уровня «стресс-гормонов»

Хирургическое вмешательство является мощнейшим активатором секреции АКТГ и кортизола. Уровень плазменной концентрации «стресс-гормонов» является отражением реакции организма на хирургический стресс и адекватность используемого послеоперационного обезболивания.

На начальном этапе исследования нами были проанализированы показатели концентрации кортизола и АКТГ у всех пациентов, включенных в исследование. Исходно в предоперационном периоде у обследованных больных не отмечалось статистически достоверной разницы полученных результатов по сравнению с показателями контрольной группы и при межгрупповом сравнении ($p > 0,05$) (таблица 16 и 17).

Таблица 16 – Динамика изменения показателей кортизола (нмоль/л) в исследуемых группах ($X \pm m$)

Этапы исследования	Исследуемые группы		
	I (n = 40)	II (n = 40)	III (n = 40)
Контрольная группа	336 ± 48,5		
Перед операцией	332 ± 48,3	334 ± 48,4	337 ± 48,6
По окончанию оперативного вмешательства	308 ± 42,7	307 ± 42,6	306 ± 42,5

Продолжение таблицы 16

Этапы исследования	Исследуемые группы		
	I <i>n</i> = 40	II <i>n</i> = 40	III <i>n</i> = 40
По окончании 1-х суток после операции	556 ± 68,2*	318 ± 43,8	268 ± 34,2
По окончании 3-х суток после операции	506 ± 62,4*	324 ± 44,1	274 ± 35,3
По окончании 5-х суток после операции	412 ± 53,5*	327 ± 44,2	280 ± 36,4
Примечания: * – статистически достоверные отличия значений (<i>p</i> < 0,05) от показателей I этапа исследования; <i>n</i> – общее количество больных в конкретной группе			

На втором этапе исследования во всех группах показатели кортизола и АКТГ не претерпели значительных изменений по сравнению с изначальными показателями (*p* > 0,05). Достоверной межгрупповой разницы в исследуемых показателях также не отмечено. Все это свидетельствует о том, что интраоперационное обезболивание, развивающееся на фоне СМА, обладает эффективной антиноцицептивной защитой.

Таблица 17 – Динамика изменения показателей АКТГ (пг/мл) в исследуемых группах ($\bar{X} \pm m$)

Этапы исследования	Исследуемые группы		
	I <i>n</i> = 40	II <i>n</i> = 40	III <i>n</i> = 40
Контрольная группа	25,8 ± 3,14		
Перед операцией	25,7 ± 3,13	25,4 ± 3,10	26,0 ± 3,17
По окончании оперативного вмешательства	24,2 ± 3,06	24,0 ± 3,03	24,3 ± 3,04
По окончании 1-х суток после операции	46,3 ± 5,12*	24,5 ± 3,07	23,2 ± 2,96
По окончании 3-х суток после операции	43,4 ± 4,86*	24,8 ± 3,10	23,5 ± 2,98
По окончании 5-х суток после операции	37,5 ± 4,28*	25,1 ± 3,12	23,8 ± 3,01
Примечания: * – статистически достоверные отличия значений (<i>p</i> < 0,05) от показателей I этапа исследования; <i>n</i> – общее количество больных в конкретной группе			

Исследуя динамику содержания «стресс-гормонов» в крови на дальнейших этапах исследования, обнаружили статистически достоверное увеличение концентрации кортизола и АКТГ в I группе исследования по сравнению с исходными показателями ($p < 0,05$). В тоже время у пациентов II и III групп показатели содержания кортизола и АКТГ на оставшихся этапах исследования не претерпели значительных изменений по сравнению с показателями I этапа исследования ($p > 0,05$).

Как следует из результатов исследования, стабильный уровень кортизола и АКТГ в II и III группах исследования говорит об адекватности антистрессовой защиты при применении данных видов обезболивания после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава.

3.5 Оценка послеоперационного обезболивания

Оценка послеоперационного обезболивания проводилась в четыре этапа: по окончании оперативного вмешательства, спустя 12 часов после операции, на 1-е и 3-и сутки после операции. Использовалась 10-балльная ВАШ. Интенсивность боли отражалась в баллах: 0 – нет боли, 1 – слабая, 2 – умеренная, 3 – сильная, 4 – очень сильная боль.

Оценка выраженности болевого синдрома у пациентов с различными видами послеоперационного обезболивания также выявила определенные закономерности (таблица 18).

Таблица 18 – Оценка послеоперационного обезболивания в исследуемых группах ($X \pm m$)

Этапы исследования	Группы пациентов		
	I n = 40	II n = 40	III n = 40
По окончании оперативного вмешательства	0	0	0
Спустя 12 часов после операции	$3,8 \pm 0,24^*$	$1,4 \pm 0,11^{**}$	$0,3 \pm 0,04$

Продолжение таблицы 18

Этапы исследования	Группы пациентов		
	I n = 40	II n = 40	III n = 40
По окончании 1-х суток после операции	3,6 ± 0,21*	1,1 ± 0,09**	0,2 ± 0,03
По окончании 3-х суток после операции	1,7 ± 0,12*	0,6 ± 0,07	0,4 ± 0,05
Примечания: * – $p1 < 0,05$ при сравнении между I и III группами исследования; ** – $p2 < 0,05$ при сравнении между II и III группами исследования; n – общее количество больных в конкретной группе			

Так, у пациентов I группы исследования отмечалась самая высокая интенсивность болевого синдрома на всех этапах исследования, у пациентов II группы анальгетический эффект был лучше, а у пациентов III группы болевой синдром почти отсутствовал.

Таким образом, можно констатировать, что качество послеоперационного обезболивания после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава наиболее высокое в группе пациентов, которым в качестве послеоперационного обезболивания применялась продленная эпидуральная аналгезия.

3.6 Послеоперационные осложнения, связанные с изменениями в системе гемостаза

Зарегистрированные изменения в системе гемостаза в сравниваемых группах могут способствовать развитию характерных осложнений в послеоперационном периоде. Поэтому для комплексной оценки влияния метода послеоперационного обезболивания на систему гемостаза, проведено сравнение частоты и структуры послеоперационных осложнений, связанных с гемокоагуляционными нарушениями (таблица 19).

Таблица 19 – Послеоперационные осложнения, связанные с расстройствами в системе гемостаза

Осложнения	Группы пациентов		
	I n = 40	II n = 40	III n = 40
Тромбоз глубоких вен нижних конечностей	9	0	0
ТЭЛА	2	0	0
Повышенная кровоточивость в местах стояния дренажей	0	7	1

В послеоперационном периоде у больных I группы наблюдалась наибольшая частота развития послеоперационных осложнений, связанных с нарушениями в системе гемостаза: в девяти случаях развивался ТГВ вен нижних конечностей и в двух случаях – ТЭЛА.

Во II группе в семи случаях наблюдалась повышенная кровоточивость в местах стояния дренажей, чему в немалой степени способствовало побочное влияние использования НПВС, что в конечном итоге приводило к увеличению объема послеоперационной кровопотери.

В III группе исследования лишь в одном случае зарегистрирована повышенная кровоточивость в местах стояния дренажей.

При определении «хи-квадрата» получается значимая разница по числу осложнений между I и III группами ($\chi^2 = 5,600$; $p = 0,018$) а между II и III – на границе значимости ($\chi^2 = 3,472$; $p = 0,062$).

В послеоперационном периоде у пациентов III группы наблюдалось наименьшее количество послеоперационных осложнений, связанных с расстройствами в системе гемостаза, чем в остальных группах исследования. Это представляется закономерным, учитывая, что в III группе зарегистрирована достоверно меньшая степень угнетения коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза на всех этапах исследования.

Все пациенты в удовлетворительном состоянии в разные сроки были выписаны из стационара. Длительность пребывания в стационаре устанавливали

на основании критериев, используемых для определения своевременности выписки из стационара.

Анализ историй болезней показал, что по срокам пребывания в стационаре отмечалось достоверно меньшее ($p < 0,05$) число койко-дней у пациентов, которым в послеоперационном периоде выполнялась продленная эпидуральная аналгезия (среднее 10,6 дней \pm 0,4 дня), при сравнении с группой обезболивания опиоидами (19,4 дней \pm 0,8 дня) и группой, где проводилось мультимодальное обезболивание (15,3 дней \pm 0,6 дня).

Увеличение сроков госпитализации в группах, где использовалось опиоидное и мультимодальное обезболивание, было обусловлено лечением послеоперационных осложнений, связанных с расстройствами в системе гемостаза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оперативные вмешательства тотального эндопротезирования тазобедренного сустава являются вмешательствами с большой частотой послеоперационных осложнений, среди которых значимое место занимают тромбогеморрагические осложнения.

В генезе развития тромбогеморрагических осложнений у данной категории больных важную роль играют стаз крови в венах нижних конечностей, повышенная способность к тромбообразованию и угнетение ее фибринолитической активности. Эти расстройства усугубляются периоперационной кровопотерей, которая всегда сопровождает данное оперативное вмешательство. Тромбоэмболия легочной артерии, глубокая гипокоагуляция нередко заканчиваются гибелью больного, часто приводят к инвалидизации пациентов, значительно повышают стоимость лечения, требуя дополнительных расходов на лекарственное обеспечение, реабилитацию и уход.

В связи с этим, мы поставили перед собой цель – улучшить течение послеоперационного периода при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава путем оптимизации послеоперационного обезболивания.

В основу работы положены результаты комплексного обследования 120 пациентов с различной патологией тазобедренного сустава, которым было выполнено первичное двухполюсное протезирование тазобедренного сустава. В качестве интраоперационного обезболивания всем пациентам использовалась СМА. В зависимости от вида послеоперационного обезболивания, все пациенты были рандомизированы на три группы: I группа – послеоперационное обезболивание опиоидами (применение 2 %-го раствора промедола); II группа – послеоперационное мультимодальное обезболивание (применение 3 %-го раствора кеторолака триметамин в сочетании с 2 %-м раствором промедола); III группа – послеоперационное продленное эпидуральное обезболивание (введение 0,2 % раствора ропивакаина гидрохлорида в эпидуральный катетер).

Анализ общей характеристики больных свидетельствовал, что средний

возраст, пол, масса тела, структура сопутствующих заболеваний, характер и длительность операции не различались во всех исследуемых группах. Это обстоятельство подтверждает, что данные пациенты не были специально подобраны, поэтому выявленные закономерности можно считать объективными, а группы обследованных больных по своим основным признакам были репрезентативны.

На этапах хирургического лечения проводилось динамическое исследование функционального состояния компонентов системы гемостаза, которая включала в себя исследование сосудисто-тромбоцитарного звена, коагуляционной и антикоагулянтной систем. Проводился лабораторный контроль гематологических показателей (гемоглобин, количество эритроцитов). Оценка интраоперационной кровопотери осуществлялась гравиметрическим методом, подсчет объема послеоперационной кровопотери осуществлялся до удаления дренажа из области хирургического вмешательства (2-е – 3-и сутки), подсчитывалась кровопотеря по дренажам. Проводилось исследование в потребности применения препаратов донорской крови. Учитывая тот факт, что боль повышает уровень «стресс-гормонов», оценивали динамику концентрации кортизола и АКТГ в плазме крови. Эффективность проведения послеоперационного обезболивания оценивалась по 10-балльной ВАШ.

В результате изучения динамики показателей системы гемостаза было установлено, что исследуемые методы послеоперационного обезболивания по-разному влияют на функциональное состояние системы гемостаза.

Так, у пациентов I группы имевшийся положительный реотропный эффект, развившийся на фоне проводимых противотромботических мероприятий и адекватного интраоперационного обезболивания, был не только утрачен, но и даже имело место повышение активности коагуляционного, сосудисто-тромбоцитарного компонентов системы гемостаза и повышение активности фибринолиза. Об этом свидетельствуют характерные статистически значимые ($p < 0,05$) изменения ряда параметров: укорочение времени реакции r ,

уменьшение константы тромбина k и константы свертывания крови t , увеличение показателя фибрин-тромбоцитарной константы AM , уменьшение времени образования сгустка T , снижение показателя ретракции-лизиса F и увеличение интенсивности спонтанной агрегации тромбоцитов Ar . Биохимические тесты также подтвердили усиление коагуляционного потенциала крови и фибринолитической активности: произошло увеличение ПТИ и общего фибриногена, уменьшение ПВ, АЧТВ и МНО ($p < 0,05$). Наблюдалось усиление адреналин-индуцированной агрегационной активности тромбоцитов ($p < 0,05$): усилились степень агрегации CA и скорость агрегации тромбоцитов V , снизилось время агрегации t по сравнению с исходными показателями.

У пациентов II группы исследования зафиксировано снижение агрегационной активности тромбоцитов, развитие структурной и хронометрической гипокоагуляции на фоне умеренного усиления активности фибринолиза. Это подтверждается характерным статистически значимым изменением ряда параметров ($p < 0,05$): увеличением времени реакции r , константы тромбина k и константы свертывания крови t , снижением показателя фибрин-тромбоцитарной константы AM , увеличением времени образования сгустка T и показателя ретракции-лизиса F , снижением интенсивности спонтанной агрегации тромбоцитов Ar . На коагулограмме отмечается статистически значимое ($p < 0,05$) удлинение ПВ, АЧТВ и МНО, снижение ПТИ и увеличение общего фибриногена, что также подтверждает ослабление коагуляционного потенциала крови на фоне умеренного усиления активности фибринолиза. Наблюдалось снижение адреналин-индуцированной агрегационной активности тромбоцитов, подтверждающееся статистически значимым снижением степени агрегации CA и скорости агрегации тромбоцитов V , увеличением времени агрегации t по сравнению с изначальными показателями.

В свою очередь, у пациентов III группы выявлено умеренное снижение агрегационной активности тромбоцитов и развитие гипокоагуляции на фоне нормальной фибринолитической активности крови. Об этом свидетельствует

статистически значимое ($p < 0,05$) изменение только ряда параметров: увеличение времени реакции r , константы тромбина k и константы свертывания крови t , уменьшение показателя фибрин-тромбоцитарной константы AM , увеличение времени образования сгустка T , при этом общая фибринолитическая активность F и интенсивность спонтанной агрегации тромбоцитов Ar не претерпели значительных изменений от исходного уровня до операции ($p > 0,05$). Коагуляционные тесты отмечают статистически значимое ($p < 0,05$) удлинение ПВ, АЧТВ и МНО, а также снижение ПТИ, подтверждающие ослабление коагуляционного потенциала крови, а показатели фибриногена не претерпели значительных изменений от исходного уровня до операции ($p > 0,05$). Наблюдалось умеренное снижение адреналин-индуцированной агрегационной активности тромбоцитов, подтверждающееся снижением степени агрегации CA и скорости агрегации тромбоцитов V , увеличением времени агрегации t по сравнению с показателями I этапа исследования.

Оценка объема периоперационной кровопотери и динамики показателей красной крови также выявила определенные закономерности. Так, во время операции, кровопотеря во всех группах исследования была равной и в среднем составила $(428,0 \pm 23)$ мл. При сравнении объема кровопотери в послеоперационном периоде было установлено, что наименьшая кровопотеря была в III группе – (378 ± 21) мл, в других группах она составила: в I группе – (573 ± 28) мл, во II группе – (721 ± 36) мл соответственно. Разница в объеме послеоперационной кровопотери между исследуемыми группами оказалось статистически значимой, при этом послеоперационная кровопотеря была больше в I группе на 51,6 %, во II группе на 90,7%, чем в III группе исследования ($p1 < 0,05$; $p2 < 0,05$).

Восполнение кровопотери в исследуемых группах проводилось трансфузией донорской эритроцитарной массы. Показанием для переливания донорских эритроцитов считали снижение гемоглобина менее 70 г/л и гематокрита менее 25 %. За весь период наблюдения донорская эритроцитарная масса была

использована в I группе у девяти пациентов (7,5 %), во II группе у 13 больных (10,8 %). Тогда как в III группе гемотрансфузии применяли у одного пациента (0,8 %), что было значительно реже по сравнению с другими группами исследования. При определении «хи-квадрата» получается существенная разница между I и III группами ($\chi^2 = 5,600$; $p = 0,018$) и отсутствует разница между II и III группами ($\chi^2 = 0,564$; $p = 0,453$).

В ходе исследования выяснилось, что в результате более высокого объема кровопотери в послеоперационном периоде в I и II группах объем трансфузии донорской эритроцитарной массы в этих группах также оказался достоверно выше, чем в III группе исследования. Применение продленной эпидуральной анальгезии в послеоперационном периоде сопровождалось значительным снижением послеоперационной кровопотери и соответственно, частоты и объема использования компонентов донорской крови ($p < 0,05$).

Кроме того, при анализе динамики восстановления количества гемоглобина и концентрации эритроцитов, было зарегистрировано достоверно более быстрое восстановление этих параметров до уровня физиологической нормы в III группе исследования. Средний показатель гемоглобина на пятые сутки после операции в III группе составил $(118,3 \pm 3,0)$ г/л, концентрация эритроцитов – $(3,9 \pm 0,08) \times 10^{12}/л$, во II группе – $(94,2 \pm 2,3)$ г/л, $(3,3 \pm 0,06) \times 10^{12}/л$, а в I группе соответственно – $(101,8 \pm 2,4)$ г/л, $(3,5 \pm 0,07) \times 10^{12}/л$.

Исследуя динамику содержания «стресс-гормонов» в плазме крови, мы обнаружили статистически достоверное увеличение концентрации кортизола и АКТГ в I группе по сравнению с показателями контрольной группы и других групп исследования ($p < 0,05$). В тоже время у пациентов II и III групп показатели содержания кортизола и АКТГ на оставшихся этапах исследования не претерпели изменений по сравнению с показателями контрольной группы ($p > 0,05$).

Проводя оценку эффективности послеоперационного обезболивания по 10-балльной ВАШ, были получены следующие результаты: у пациентов I группы исследования отмечалась самая высокая интенсивность болевого синдрома на

всех этапах исследования, у пациентов II группы анальгетический эффект был лучше, а у пациентов III группы болевой синдром почти отсутствовал.

При исследовании частоты ранних послеоперационных осложнений, связанных с нарушениями в системе гемостаза, получены следующие данные. У пациентов I группы зафиксировано девять случаев развития ТГВ нижних конечностей и два случая развития ТЭЛА, у пациентов II группы – семь случаев повышенной кровоточивости из мест стояния дренажей, а у пациентов III группы – один случай развития повышенной кровоточивости из мест стояния дренажей. При определении «хи-квадрата» получается значимая разница по числу осложнений между I и III группами ($\chi^2 = 5,600$; $p = 0,018$) а между II и III группами – на границе значимости ($\chi^2 = 3,472$; $p = 0,062$).

Опиоидное обезболивание в чистом виде, за счет недостаточного нейровегетативного, соматического и висцерального блока приводит к повышению активности коагуляционного, сосудисто-тромбоцитарного компонентов системы гемостаза и фибринолиза, что приводит к развитию структурной и хронометрической гиперкоагуляции на фоне угнетения фибринолитической активности крови и повышает риск развития тромботических осложнений. Также опиоидное обезболивание сопровождается гиперактивацией симпатической нервной системы и увеличением концентрации «стресс-гормонов», что в конечном итоге способствует увеличению объема послеоперационной кровопотери.

Использование НПВС в сочетании с наркотическими анальгетиками, так называемое мультимодальное обезболивание, позволяет получить адекватное послеоперационное обезболивание. Но за счет выраженного снижения агрегационной активности тромбоцитов, развития структурной и хронометрической гипокоагуляции на фоне умеренного усиления активности фибринолиза, обусловленных побочным действием НПВС, увеличивается и степень кровоточивости, что, в свою очередь, приводит к увеличению объема послеоперационной кровопотери.

Продленная эпидуральная аналгезия обладает минимальным действием на систему гемостаза. Это обусловлено адекватным послеоперационным обезболиванием, снижающим гемостатический потенциал крови за счет антиагрегационного и гипокоагуляционного действия, предотвращая развитие тромботических осложнений. Также происходит блокада активации симпато-адреналовой системы и сосудодвигательных симпатических нервных волокон, в результате этого снижается сосудистый тонус, повышается линейная и объемная скорость кровотока, улучшается микроциркуляция, что приводит к снижению объема послеоперационной кровопотери.

ВЫВОДЫ

1. При опиоидной аналгезии отмечается развитие хронометрической и структурной гиперкоагуляции на фоне усиления активности фибринолиза, при мультимодальной аналгезии происходит развитие структурной и хронометрической гипокоагуляции на фоне умеренной активности фибринолиза, применение продленной эпидуральной аналгезии характеризуется структурной и хронометрической нормокоагуляцией без усиления фибринолитической активности крови.

2. При применении продленной эпидуральной аналгезии послеоперационная кровопотеря была на 51,6 % меньше, чем при опиоидном обезболивании и на 90,7 % меньше, чем при мультимодальном обезболивании. В результате более низкого объема кровопотери при продленной эпидуральной аналгезии, использование трансфузии донорской эритроцитарной массы также оказалось достоверно ниже, чем при опиоидном и мультимодальном обезболивании. При определении «хи-квадрата» получается существенная разница между I и III группами ($\chi^2 = 5,600$; $p = 0,018$) и отсутствует разница между II и III группами ($\chi^2 = 0,564$; $p = 0,453$).

3. При опиоидной аналгезии отмечалась самая высокая интенсивность болевого синдрома на всех этапах исследования, при мультимодальном обезболивании аналгетический эффект был лучше, а при продленной эпидуральной аналгезии болевой синдром практически отсутствовал. Это подтверждается достоверным увеличением концентрации «стресс-гормонов» при опиоидной аналгезии и стабильным уровнем кортизола и АКТГ при мультимодальном и продленном эпидуральном обезболивании.

4. Наибольшая частота развития тромбгеморрагических осложнений наблюдалась при опиоидной аналгезии, в девяти случаях развивался ТГВ нижних конечностей и в двух случаях – ТЭЛА, что связано с развитием хронометрической

и структурной гиперкоагуляции. При мультимодальном обезболивании в семи случаях наблюдалась повышенная кровоточивость в местах стояния дренажей, связанная с развитием хронометрической и структурной гипокоагуляции. При продленной эпидуральной аналгезии лишь в одном случае зарегистрирована повышенная кровоточивость в местах стояния дренажей. При определении «хи-квадрата» получается значимая разница по числу осложнений между I и III группами ($\chi^2 = 5,600$; $p = 0,018$) а между II и III группами – на границе значимости ($\chi^2 = 3,472$; $p = 0,062$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На этапах хирургического лечения тотального эндопротезирования тазобедренного сустава необходимо проводить исследование функционального состояния системы гемостаза перед операцией, на 1-е, 5-е сутки после операции и перед выпиской из стационара.

2. Продленная эпидуральная аналгезия является методом выбора послеоперационного обезболивания после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава, обладает минимальным влиянием на систему гемостаза, значительно снижает объем послеоперационной кровопотери и частоту использования препаратов донорской крови, надежно устраняет стрессогенные факторы и позволяет снизить количество тромбгеморрагических осложнений в послеоперационном периоде.

3. В случае наличия противопоказаний к проведению продленной эпидуральной аналгезии пациентам показано применение наркотических анальгетиков в сочетании с НПВС (мультимодальное обезболивание).

4. Проведение комплекса мероприятий, основанного на использовании фракционированных НМГ, во время операции – СЗП и низкомолекулярных декстранов, применении регионарных методов обезболивания, эластической компрессии нижних конечностей и ранней активизации больных, позволяет значительно уменьшить частоту развития тромбгеморрагических осложнений при операциях эндопротезирования тазобедренного сустава.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

VAS – Visual Analogue Scale

АД – артериальное давление

АДГ – антидиуретический гормон

АКТГ – адено-кортикотропный гормон

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИЛ – интерлейкин

КПА - контролируемая пациентом аналгезия

МИЧ - международный индекс чувствительности

МНО - международное нормализованное отношение

МНОАР – Московского научного общества анестезиологов-реаниматологов

НМГ – низкомолекулярные гепарины

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ОЦК – объем циркулирующей крови

ПВ – протромбиновое время

ПТИ – протромбиновый индекс

РА - регионарная аналгезия

СЗП - свежзамороженная плазма

СМА - спинномозговая анестезия

СТГ - соматотропный гормон

ТГВ - тромбоз глубоких вен

ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии

ТЭО - тромбоэмболические осложнения

ФНО - фактор некроза опухоли

ЦНС - центральная нервная система

ЦОГ - циклооксигеназа

ЭА - эпидуральная аналгезия

ЭКГ - электрокардиограмма

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баркаган, З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Момот. – М. : Ньюмед, 2008. – 292 с.

2. Бастрикин, С. Ю. Региональная анестезия в травматологии и ортопедии / С. Ю. Бастрикин, А. М. Овечкин, Н. М. Федоровский. // Региональная анестезия и лечение боли : тематический сборник. – М. ; Тверь : [б. и.], 2004. – С. 236-247.

3. Башар, А. Влияние методов анестезии на величину кровопотери при эндопротезировании тазобедренного сустава / А. Башар, И. А. Коробейников // Современные достижения и перспективы развития регионарных методов анестезии / под ред. В. А. Корякина. – СПб : [б.и.], 2006. – С. 22–24.

4. Боровиков, В. И. Statistica: искусство анализа данных на компьютере / В. И. Боровиков. – СПб. : Питер, 2001. – 656 с.

5. Венозные тромбозы у онкологических больных в послеоперационном периоде / С. А. Ходоренко [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – № 4. – С. 59–61.

6. Верткин, А. Л. Сравнительная эффективность и безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов на догоспитальном этапе / А. Л. Верткин, А. В. Тополянский, О. И. Гирель // Боль. – 2005. – № 2 (7). – С. 10–13.

7. Вибрационная пьезоэлектрическая гемокоагулография как способ оценки функционального состояния системы гемостаза / И. И. Тютрин [и др.] // Медицинская техника. – 1993. – № 5. – С. 27–28.

8. Влияние различных методов анестезии на систему гемостаза у проктологических больных / С. М. Дадэко [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – № 2. – С. 95–100.

9. Влияние эндопротезирования крупных суставов на иммунологические показатели больных остеоартрозом / Е. А. Волокитина [и др.] // Медицинская иммунология. – 2006. – Т.8, № 2–3. – С. 388–389.

10. Гельфанд, Б. Р. Анестезиология и интенсивная терапия / Б. Р. Гельфанд. – М. : Литтерра, 2005. – С. 137–150.

11. Гиркало, М. В. Агрегационная способность тромбоцитов у больных, подвергшихся тотальному эндопротезированию тазобедренного сустава

/ С.Г.Шахмартова, М. В.Гиркало, Г. В.Коршунов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 10. – С. 37.

12. Гиркало, М. В. Способ предоперационной профилактики гемокоагуляционных осложнений / М. В. Гиркало, И. И. Жадёнов, Д. М. Пучиньян // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – № 3. – С. 124–125.

13. Гланц, С. Медико-биологическая статистика: пер с англ. / С. Гланц. – М.: Практика. – 1998. – 459 с.

14. Глущенко, В. А. К вопросу оптимизации выполнения эпидуральной анестезии / В. А. Глущенко, В. П. Кобрин, В. В. Кобрина // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2009. – № 2 – С. 131–133.

15. Глущенко, В. А. Комбинированная спинально–эпидуральная анестезия в абдоминальной хирургии / В. А. Глущенко, Е. Д. Варганов, Я. И. Васильев // Анестезиология и реаниматология. – 2007. – № 3. – С. 25–27.

16. Глущенко, В. А. Комбинированная спинально–эпидуральная анестезия как метод обезболивания реконструктивно-пластических операций в гинекологии / В. А. Глущенко, Е. Д. Варганов // Вестник интенсивной терапии. – 2006. – № 5. – С. 89–92.

17. Горобец, Е. С. О проблеме послеоперационного обезболивания и перспективах его совершенствования / Е. С. Горобец, Р. В. Гаряев // Хирургия. – 2006. – Т.8, № 7. – С. 54–67.

18. Громов, П. В. Выявление закономерностей изменений микроциркуляции у больных после эндопротезирования тазобедренного сустава / П. В. Громов, К. Г. Шаповалов // Медицина в Кузбассе. – 2012. – № 1. – С. 23–27.

19. Громов, П. В. Изменения микроциркуляции и гемостаза у больных после эндопротезирования тазобедренного сустава / П. В. Громов, К. Г. Шаповалов // Общая реаниматология. – 2011. – Т.8, № 1. – С. 15–19.

20. Денисов, А. О. Боли на фоне эндопротезированного тазобедренного сустава / А. О. Денисов // Актуальные вопросы травматологии и ортопедии : материалы конференции молодых ученых Северо-Западного федерального округа. – СПб, 2010. – С. 34.

21. Дренажная кровопотеря при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов / В. И. Загреков [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2010. – № 5. – С. 115–118.

22. Дубиков, А. И. Нестероидные противовоспалительные препараты: возвращаясь к основам / А. И. Дубиков // Медицинский совет. – 2008. – № 5–6. – С. 61–65.

23. Ежевская, А. А. Обезболивание у пациентов пожилого и старческого возраста после операций на тазобедренном суставе и бедре / А. А. Ежевская, В. И. Загреков // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2008. – Т.2, № 1. – С. 33–41.

24. Загреков, В. И. Влияние метода обезболивания на кровопотерю при эндопротезировании тазобедренного сустава / В. И. Загреков, И. Ю. Таранюк, Г. А. Ежов. // Медицинский альманах. – 2010. – № 2 (11). – С. 210–212.

25. Загреков, В. И. Послеоперационная кровопотеря при эндопротезировании тазобедренного сустава / В. И. Загреков // Вестник интенсивной терапии. – 2006. – №5. – С. 292–293.

26. Загреков, В. И. Протокол профилактики венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава / В. И. Загреков // Вестник интенсивной терапии. – 2005. – № 5. – С. 292–293.

27. Зайцева, О. П. Профилактика ошибок и осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава/: материалы 13-го Российского национального конгресса «Человек и его здоровье» / О. П. Зайцева, Д. А. Колотыгин // Травматология и ортопедия России. – 2008. – № 4.– С. 50–51.

28. Зильбер, А. П. Кровопотеря и гемотрансфузия / А. П. Зильбер. – Петрозаводск : Изд. ПетрГУ, 1999. – С. 22–39.

29. Изучение гемодинамики в венах нижних конечностей у пациентов с коксартрозом / Н. В. Тлеубаева [и др.] // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2007. – № 4. – С. 176–179.

30. Калви, Т. Н. Фармакология для анестезиолога: пер. с англ. / Т. Н. Калви, Н. Е. Уильямс. – М. : Бином. – 2007. – С. 115–135.

31. Капырина, М. В. Особенности восполнения кровопотери при реконструктивных операциях на крупных суставах / М. В. Капырина, Н. И. Аржакова, Н. П. Миронов // Вестник интенсивной терапии. – 2007. – № 3. – С. 14–32.

32. Кирилина, С. И. Возможности мониторинга и коррекции скрытой энтеральной недостаточности у пациентов с коксартрозом при первичном эндопротезировании тазобедренного сустава / С. И. Кирилина, М. Н. Лебедева, С. А. Первухин // Вестник интенсивной терапии. – 2007. – №5. – С. 189–192.

33. Кирилина, С. И. Скрытая энтеральная недостаточность – возможности мониторинга и коррекции у пациентов с коксартрозом при первичном эндопротезировании тазобедренного сустава / С. И. Кирилина, В. П. Шевченко, В. М. Прохоренко // Анналы травматологии и ортопедии. – 2008. – № 1. – С. 103–106.

34. Кирилина, С. И. Современные возможности объективной диагностики и коррекции кишечной недостаточности при ортопедических операциях / С. И. Кирилина // Хирургия позвоночника. – 2010. – № 1. – С. 68–75.

35. Кишкун, А. А. Руководство по лабораторным методам диагностики / А. А. Кишкун. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 822 с.

36. Климов, В. С. Тромбоэмболии при эндопротезировании тазобедренного сустава / В. С. Климов. – Казань, 2008. – 244 с.

37. Количественная оценка объема и степени интраоперационной кровопотери в хирургической практике / А. С. Ермолов [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2005. – № 4. – С. 27–32.

38. Копенкин, С. С. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений при эндопротезировании суставов / С. С. Копенкин, С. В. Моисеев // Хирургия : приложение к журналу Consilium medicum. – 2006. – № 1. – С. 36–39

39. Корячкин, В. А. Регионарное обезболивание: комбинированная спинально-эпидуральная анестезия / В. А. Корячкин, В. А. Глущенко, В. И. Страшнов // Анестезиология и реаниматология. – 2007. – № 5. – С. 72–74.

40. Кузьмин, И. И. Ошибки и осложнения эндопротезирования тазобедренных суставов : руководство для врачей / И. И. Кузьмин, И. Ф. Ахмятов. – Казань. – 2006. – 328 с.

41. Кузьмин, И. И. Случаи тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава / И. И. Кузьмин, В. С. Климов, К. А. Шрейберг // Эндопротезирование в России : Всероссийский монотематический сборник научных статей. – 2009. – Вып. 5. – С. 46–52.

42. Кузьмин, И. И. Тромбоэмболии при эндопротезировании тазобедренного сустава / И. И. Кузьмин, В. С. Климов. – Казань, 2008. – 244 с.

43. Кукушкин, М. Л. Общая патология боли / М. Л. Кукушкин, Н. К. Хитров. – М. : Медицина, 2004. – 144 с.
44. Кустов, В. М. Медицинское обеспечение операций эндопротезирования крупных суставов / В. М. Кустов, Н. В. Корнилов. – СПб : Гиппократ, 2004. – 344 с.
45. Лебедева, Р. Н. Фармакотерапия острой боли / Р. Н. Лебедева, В. В. Никола. – М. : Аир-Арт, 1998. – 184 с.
46. Лечение острого болевого синдрома / Л. Л. Кривский [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2002. – № 3. – С. 20–24.
47. Любошевский, П. А. Влияние области операции и метода анестезии на нарушения гемостаза / П. А. Любошевский, А. В. Забусов, Н. И. Артамонова // Общая реаниматология. – 2009. – № 5. – С. 13–17.
48. Махазагдаев, А. Р. Опыт применения комбинированной спинально-эпидуральной анестезии при операциях эндопротезирования суставов нижней конечности / А. Р. Махазагдаев, А. А. Семенов, П. В. Громов // Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии : 6-й Байкальский конгресс. – Иркутск : [б.и.], 2009. – С. 46–47.
49. Метод и устройство для оценки величины острой кровопотери / В. Е. Милуков [и др.] // Хирургия. – 2009. – № 3. – С. 33–36.
50. Момот, А. П. Исследование системы гемостаза у лиц пожилого возраста: основные цели и методы / А. П. Момот, З. С. Баркаган // Клиническая геронтология. – 2007. – № 4. – С. 44–49.
51. Момот, А. П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики / А. П. Момот. – СПб : Формат, 2006. – 208 с.
52. Неймарк, М. И. Особенности профилактики венозных тромбозов и тромбоэмболий фраксипарином у больных, перенесших обширные ортопедические операции на нижних конечностях / М. И. Неймарк, И. Е. Зиновьева, А. П. Момот // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2005. – № 4. – С. 27–31.
53. О некоторых спорных и нерешенных вопросах обезболивания в травматологии и ортопедии / В. А. Беляков [и др.] // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2006. – № 1. – С. 116–120.
54. Объективная оценка внутрисосудистых тромботических осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава / И.Ю. Ежов [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2009. – № 3 (53). – С. 133–135.

55. Овезов, А. М. Варианты эпидуральной анестезии методом постоянной инфузии в хирургии гепато-панкреато-дуоденальной зоны / А. М. Овезов, В. В. Лихванцев // Вестник интенсивной терапии. – 2006. – № 1. – С52–56.

56. Овечкин, А. М. Обзор материалов 14-го Всемирного конгресса анестезиологов, посвященных проблемам регионарной анестезии и лечения острой боли (Кейптаун, ЮАР, 2–7 марта 2008 г.) / А. М. Овечкин // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2008. – Т. 2, № 2. – С. 5–11.

57. Овечкин, А. М. Оценка изменений центральной гемодинамики при различных вариантах анестезии при операциях тотального эндопротезирования тазобедренного сустава / А. М. Овечкин, С. Ю. Бастрикин, А. А. Волна // Вестник интенсивной терапии. – 2005. – № 5. – С. 181–184.

58. Овечкин, А. М. Послеоперационная боль и обезболивание: современное состояние проблемы / А. М. Овечкин, С. В. Свиридов // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2006. – Т. 1, № 0. – С.54–78.

59. Овечкин, А. М. Протокол спинально-эпидуральной анестезии и послеоперационной эпидуральной анальгезии при операциях тотального эндопротезирования крупных суставов нижней конечности / А. М. Овечкин, С. Ю. Бастрикин // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2007. – Т.1, № 2. – С. 79–83.

60. Овечкин, А. М. Спинальная и эпидуральная анестезия в хирургии: клиническое значение и влияние на исход лечения / А. М. Овечкин // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2006. – Т. 1, № 0. – С. 16–23.

61. Овечкин, А. М. Хирургический стресс-ответ, его патофизиологическая значимость и способы модуляции / А. М. Овечкин // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2008. – Т. 2, № 2. – С. 49–62.

62. Опыт эндопротезирования тазобедренных суставов в многопрофильном военном госпитале / В. К. Николенко [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2008. – № 10. – С. 25–30.

63. Осипова, Н. А. Системная и регионарная антиноцицептивная защита пациента в хирургии : проблема выбора / Н. А. Осипова, В. В. Петрова, С. В. Митрофанов // Анестезиология и реаниматология. – 2006. – № 4. – С. 12–16.

64. Пикалов, И. В. Состояние системы гемостаза у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы после аденомэктомии /

И. В. Пикалов, С. Г. Штофин, В. П. Трутнев // Сибирский консилиум. – 2006. – № 8. – С.79–83.

65. Подходы к коррекции тромбогеморрагических осложнений в хирургии тазовых органов / В.П. Трутнев [и др.] // Вестник НГУ. Серия : Биология, клиническая медицина. – 2010. – № 3. – С. 40–46.

66. Подходы к устранению послеоперационной боли / В. А. Волчков [и др.] // Вестник хирургии. – 2007. – Т. 166. – С. 99–104.

67. Поплавская, О. Г. Исследование системы гемостаза у больных с ожоговой болезнью / О. Г. Поплавская, В. Е. Шипаков, Д. В. Алексеев // Сибирский консилиум. – 2008. – № 2. – С. 58–59.

68. Послеоперационная аналгезия : обзор / Ю. А. Щербук, В. А. Волчков, Н. А. Боровских // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2009. – № 2. – С. 67–79.

69. Послеоперационная боль и аналгезия: опыт применения парацетамолсодержащих препаратов / П. А. Кириенко [и др.] // Хирургия : приложение к журналу Consilium medicum. – 2006. – № 1.– С. 4–7.

70. Предикторы венозного тромбоза при медикаментозной тромбопрофилактике в ортопедии / А. п. Момот [и др.] // Медицина и образование в Сибири [Электронный ресурс]. – 2012. – №2. – С. 46-49. – Режим доступа : http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=635.

71. Проблемы операции тотального эндопротезирования, пути оптимизации / С. О. Давыдов [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – №4. – С. 140–142.

72. Продленная эпидуральная анальгезия для послеоперационного обезболивания в абдоминальной хирургии / И. А. Карпов [и др.] // Регионарная анестезия и лечение боли: тематический сборник. – М. ; Тверь, 2004. – С. 61–67.

73. Профилактика венозных тромбозов у стационарных больных / М. Н. Замятин Ю. М.[и др.] // Consilium Medicum. – 2006. – №11. – С. 95–100.

74. Профилактика иррадиирующих болей после эндопротезирования тазобедренного сустава / А. О. Денисов [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2009. – № 3. – С. 125–126.

75. Профилактика тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии: методические рек. / Р. М. Тихилов [и др.] ; под ред. Ю. Л. Шевченко. – М. : [б.и.], 2006. –20 с.

76. Прохоренко, В. М. Первичное и ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава / В. М. Прохоренко. – Новосибирск : Новосибирский НИИТО, 2007. – 345 с.

77. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2002. – 305 с.

78. Результаты пятилетнего использования протокола профилактики венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава / В. И. Загреков [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2007. – № 5. – С.186–189.

79. Решетняк, В. К. Боль: физиологические и патофизиологические аспекты. Актуальные проблемы патофизиологии / В. К. Решетняк, М. Л. Кукушкин // Избранные лекции / под ред. В. В. Мороза. – М. : Медицина, 2001. – С. 354–387.

80. Рипп, Е. Г. Экспресс-диагностика функционального состояния системы гемостаза и фибринолиза у больных с острой кровопотерей и геморрагическим шоком / Е. Г. Рипп, В. Е. Шипаков, И. И. Тютрин // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2003. – № 3. – С. 52–55

81. Рожнев, Е. В. Интра- и послеоперационная кровопотеря при типичном тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава / Е. В. Рожнев // Пермский медицинский журнал. – 2006. – № 1 – С.62– 64.

82. Современные подходы к медикаментозной тромбопрофилактике после артропластики тазобедренного сустава / Е. В. Григорьева [и др.] // Гемостазиология. – 2011. – № 1. – С. 60–65.

83. Соловьев, В. В. Профилактика тромбогеморрагических осложнений у рожениц путем оптимизации интранатального обезболивания / В. В. Соловьев, В. Е. Шипаков, С. М. Дадэко // Сибирский консилиум. – 2007. – № 2. – С. 70–71.

84. Способ оценки эффективности послеоперационной анальгезии / С. М. Дадэко [и др.] // Сибирский консилиум. – 2007. – №2. – С. 27–28.

85. Сравнительная оценка влияния опиоидной и эпидуральной анальгезии на систему гемостаза женщин во время родов / В. В. Соловьев [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – № 1. – С. 50–55.

86. Сравнительный анализ эффективности и безопасности различных видов нейроаксиальных блокад при операциях тотального эндопротезирования

тазобедренного сустава / А. В. Бабаянц [и др.] // Анестезиология и реаниматология. 2008. – № 3 – С. 58–61.

87. Ташкинов, Н. В. Факторы риска и профилактика тромбоемболических осложнений при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава / Н. В. Ташкинов, К. А. Шрейберг, А. В. Бабихин // Дальневосточный медицинский журнал. – 2009. – № 2. – С. 33–35.

88. Технологии кровосбережения в хирургии сколиоза / М. Н. Лебедева [и др.] // Хирургия позвоночника. – 2007. – № 3. – С. 59–64.

89. Тихилов, Р. М. Руководство по эндопротезированию тазобедренного сустава / Р. М. Тихилов, В. М. Шаповалова // СПб : РНИИТО им. Р. Р. Вредена, 2008. – 308 с.

90. Тромбопрофилактика эноксапарином и дабигатраном после эндопротезирования тазобедренного сустава / А. П. Момот [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. И. Пирогова. – 2011. – № 2. – С. 67-70.

91. Тромбоемболические осложнения у больных пожилого и старческого возраста с переломами шейки бедра после различных методов анестезии / С. В. Власов [и др.] // Политравма. – 2007. – № 3. – С. 45–48.

92. Тютрин, И. И. Актуальные проблемы клинических исследований агрегатного состояния крови / И. И. Тютрин. – Томск, 2000. – 528 с.

93. Факторный анализ данных ультразвукового исследования гемодинамики нижних конечностей у пациентов с остеоартрозом крупных суставов / Н.В. Тлеубаева [и др.] // Политравма. – 2008. – № 3. – С. 57–61.

94. Факторы риска и профилактика тромбоемболических осложнений при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава / И. И. Кузьмин [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2009. – № 2. – С. 33–35.

95. Факторы риска тромбеморрагических осложнений при эндопротезировании коленного сустава / С. В. Власов [и др.] // Политравма. – 2009. – № 2. – С. 36–38.

96. Федосеева, И. А. Интегральный показатель агрегации тромбоцитов при коксартрозе / И. А. Федосеева, В. Г. Сидоркин, И. Ю. Ежов // Нижегородские ведомости медицины. – 2008. – № 9. – С. 49–51.

97. Ферранте, Ф. М. Послеоперационная боль. Руководство : пер. с англ / Ф. М. Ферранте, Т. Р. Вейд-Бонкора. – М. : Медицина, 1998. – 640 с.

98. Царенко, С. В. Методология оценки эффективности лечебных мероприятий / С. В. Царенко // Клиническая анестезиология и реаниматология. – 2007. – Т. 4, № 2. – С. 51–55.

99. Цыба, Л. М. Дифференцированный подход к профилактике венозных тромбозов после эндопротезирования тазобедренных суставов / Л. М. Цыба, С. И. Герасименко, О. Л. Полук // Вісник ортопедії травматології та протезування. – 2004. – № 1. – С. 22–25.

100. Шильников, В. А. Болевой синдром после эндопротезирования тазобедренного сустава / В. А. Шильников, Р. М. Тихилов, А. О. Денисов // Травматология и ортопедия России. – 2008. – № 2. – С. 106–109.

101. Шипаков, В. Е. Оценка тяжести ожогового шока по характеру расстройств в системе гемостаза / В. Е. Шипаков [и др.] // Сибирский консилиум. – 2007. – № 2. – С. 77–78.

102. Шипаков, В. Е. Профилактика послеоперационных тромбогеморрагических осложнений у онкологических больных / В. Е. Шипаков, Н. В. Рязанцева, Н. А. Усольцев // Тромбоз, гемостаз, патология сосудов: материалы международного конгресса – СПб : [б.и.], 2004. – С. 119–120.

103. Эндопротезирование при ранениях, повреждениях и заболеваниях тазобедренного сустава : руководство для врачей / В. К. Николенко [и др.] – М. : Медицина, 2009. – 356 с.

104. Эндопротезирование суставов как метод эффективной высокотехнологической помощи / И. Ю. Ежов [и др.] // Медицинский альманах. – 2010. – № 3 (12). – С. 174–176.

105. Эпидуральная анестезия и стресс-ответ системы гемостаза при абдоминальных операциях высокой травматичности / П. А. Любошевский [и др.] // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2007. – Т. 1, № 4. – С. 31–37.

106. Эффективность профилактики осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава / Ю. И. Ежов [и др.] // Медицинский альманах. – 2010. – № 2 (11). – С. 212–214.

107. Ярочкин, В. С. Острая кровопотеря / В. С. Ярочкин, В. Н. Панов, П. Н. Максимов. – М : МИА, 2004. – 363с.

108. Adolphs J. Thoracic epidural anesthesia attenuates hemorrhage induced impairment of intestinal perfusion in rats / J. Adolphs, D. Schmidt, S. Mousa // Anesthesiology. – 2003. – Vol.99. – P. 685–692.

109. Ageno W. Role of new anticoagulants for the prevention of venous thromboembolism after major orthopaedic surgery and in hospitalized acutely ill medical patients [Electronic resource] / W. Ageno, A. Spyropoulos, A. Turpie // *Thromb Haemost.* – 2012. – Режим доступа :

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=22437976>. – Загл. с экрана.

110. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical guideline on prevention of pulmonary embolism in patients undergoing total hip or knee arthroplasty / American Academy of Orthopaedic // *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons.* – 2009. – Vol. 17, № 3. P. 183–196.

111. Anderson, F. Risk factors for venous thromboembolism / F. Anderson, F. Spencer // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107 (Suppl. I). – P. 9–16.

112. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / J. Hirsh [et al.]. – 8.ed. // *Chest.* – 2008. – № 133. – P. 110–112.

113. Auroy, Y. Serious complications related to regional anesthesia / Y. Auroy, P. Narchi, A. Messiah // *Anesthesiology.* – 2007. – Vol. 87. – P. 479–486.

114. Barratt, S. Multimodal analgesia and intravenous nutrition preserves total body protein following major upper gastrointestinal surgery / S. Barratt, R. Smith, A. Kee // *Reg. Anesth. Pain Med.* – 2002. – Vol. 27. – P.15–22.

115. Beattie, W. S. Epidural anesthesia reduces postoperative myocardial infarction: a metaanalysis / W. S. Beattie, N. H. Badner, P. I. Choi // *Anesth Analg.* – 2007. – Vol. 93. – P.853–868.

116. Bergqvist, D. Venous thromboembolism in patients undergoing laparoscopic and arthroscopic surgery and in leg casts [Electronic resource] / D. Bergqvist, G. Lowe // *Arch Intern Med.* – 2009. –Режим доступа :
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=12390058>. – Загл. с экрана.

117. Bernhardt, A. Using epidural anesthesia in patients with acute pancreatitis – prospective study of 121 patients / A. Bernhardt, A. Kortgen, H. Niesel // *Anaesthesiol Reanim.* – 2002. – Vol. 27. – P. 16–22.

118. Bick, R. Thromboprophylaxis and thrombosis in medical, surgical, trauma, obstetric, gynecologic patients / R. Bick, S. Haas // *Hematol. Oncol. Clin.– North. Am.* – 2003. – Vol. 17. – P. 217–258.

119. Block, B. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis / B. Block, S. Liu, A. Rowlingson // JAMA. – 2003. – Vol. 290. – P. 2455–2463.
120. Boscainos, P. J. Deep vein thrombosis prophylaxis after total-knee arthroplasty / P. J. Boscainos, M. P. Smith, R. H. Jinnah Curr // Opin Orthop. – 2006. – Vol. 17. - P. 60–67.
121. Brevik, H. Postoperative Pain: toward optimal pharmacological and epidural analgesia / H. Brevik [et al.] // Acta Anesthesiol. Scand. – 2002. – P. 337–349.
122. Bridgens, J. P. Intraoperative Red Blood-Cell Salvage in Revision Hip Surgery / J. P. Bridgens, C. R. Evans, P. M. Dobson // The Journal of Bone and Joint Surgery. – 2007. – Vol.89. –P. 270–275.
123. Bulger, E. Epidural analgesia improves outcome after multiple rib fractures / E. Bulger, T. Edwards, P. Klotz // Surgery. – 2004. – Vol. 136. – P.426–430.
124. Callaghan, J. J. Prophylaxis for thromboembolic disease: recommendations from the American College of Chest Physicians—are they appropriate for orthopaedic surgery? / J. J. Callaghan [et al.] // J Arthroplasty. – 2005. - № 20. – P. 273–284.
125. Cemented total hip replacement for primary osteoarthritis in patients aged 55 years or older: results of the 12 most common cemented implants followed for 25 years in the Finnish Arthroplasty Register / K. Mäkelä [et al.] // J. Bone Joint Surg. – 2008. – Vol. 90-B, № 12. – P. 1562–1569.
126. Combined spinal-epidural analgesia in labor – comparison of sufentanil vs tramadol / N. Frikha [et al.] // Middle East J. Anesthesiol. – 2007. – Vol. 19. – P. 87–96.
127. Desborough, J. The stress response to trauma and surgery / J. Desborough // Br.J. Anaesth. – 2000. – Vol. 85. – P. 109–117.
128. Determining anatomical connectivities between cortical and brainstem pain processing regions in humans: a diffusion tensor imaging study in healthy controls / G. Hadjipavlou [et al.] // Pain. 2006. – Vol. 123. – P. 169–178.
129. Dirks, J. A randomized study of the effects of single -dose gabapentin versus placebo on postoperative pain and morphine consumption after mastectomy / J. Dirks, B. Fredensborg, D. Christensen // Anesthesiology. – 2002. – V.97.– P. 560–564.
130. Dobesh, P. P. Evidence for extended prophylaxis in the setting of orthopedic surgery [Electronic resource] / P. P. Dobesh // Pharmacotherapy. 2004 Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15317402>. – Загл. с экрана.

131. Does aprotinin reduce blood loss in total hip arthroplasty / G. Petsatodis [et al.] // Orthopedics. – 2006. – Vol. 29 (1). – P. 75–77.

132. Does aspirin have a role in venous thromboembolism prophylaxis in total knee arthroplasty patients? / K. J. Bozic [et al.] // J Arthroplasty. – 2010. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19679434>. – Загл. с экрана.

133. Does obesity influence the clinical outcome at five years following total knee replacement for osteoarthritis? [Electronic resource] / A.K. Amin [et al.] // Bone Joint Surg. Br. – 2006. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=16498007>. – Загл. с экрана.

134. Dulin, N. Anaesthesia for hip replacement / N. Dulin // Update in Anesthesia & Analgesia. – 2004. – Vol.18. – № 12. – P. 12–16.

135. Effect of epidural anesthesia and analgesia on coagulation and outcome after major vascular surgery / K. Tuman [et al.] // Anesth. Analg. – 2008. – Vol. 73. – P. 696–704.

136. The effect of preoperative donation of autologous blood on deep-vein thrombosis after total hip arthroplasty [Electronic resource] / H .A. Bae [et al.] // Bone Joint Surg Br. – 2001. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11476304>. – Загл. с экрана.

137. Effects of preemptive analgesia on pain and cytokine production in the postoperative period [Electronic resource] / B. Beilin, [et al.] // Anesthesiology. – 2003. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=12502991>. – Загл с экрана.

138. The efficacy and safety of apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, as thromboprophylaxis in patients following total knee replacement [Electronic resource] / M. R. Lassen, [et al.] // J Thromb Haemost. – 2007. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17868430>. - Загл. с экрана.

139. Efficacy of combined modality prophylaxis including short-duration warfarin to prevent venous thromboembolism after total hip arthroplasty [Electronic resource] / J. A. Keeney [et al.] // Arthroplasty. – 2006. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=16781396>. – Загл. с экрана

140. Eighteen years of results with cemented primary hip prostheses in the Norwegian Arthroplasty Register: concerns about some newer implants / B. Espehaug [et al.] // Acta Orthop. – 2009. – Vol. 80, № 4. – P. 402–412.

141. Emergency surgery for massive haemoptysis [Electronic resource] / M. Metin [et al.] // Acta Chir Belg. – 2005. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16438076>. - Загл. с экрана.

142. Emotional modulation of pain: a clinical perspective / I. Klossika [et al.] // Ibid. – 2006. – Vol.124. – P. 264–268.

143. Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomised trial [Electronic resource] / J. R. Rigg, [et al.] // Lancet. – 2008. –Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11965272>. – Загл. с экрана.

144. Factors associated with prolonged wound drainage after primary total hip and knee arthroplasty [Electronic resource] / V. P. Patel [et al.] // J Bone Joint Surg Am. – 2007. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17200307>. - Загл. с экрана.

145. Factors predicting complication rates following total knee replacement[Electronic resource] / N. F. SooHoo [et al.] // J Bone Joint Surg Am. – 2006. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16510811>. – Загл. с экрана.

146. Futterman, L. A silent riller – often preventable / L. Futterman, L. Lemberg // Amer J Critical Care. – 2008. – Vol.13. – № 5. – P. 431–436.

147. Gonzalez, D. Venous thromboembolism is rare with a multimodal prophylaxis protocol after total hip arthroplasty [Electronic resource] / D. Gonzalez [et al.] // Clin Orthop Relat Res. – 2011. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16446593>. - Загл. с экрана.

148. Greer, I. A. Prevention and management of venous thromboembolism in pregnancy / I. A. Greer // Chest. Med. – 2009. – № 24. – P. 123-137.

149. Haas, S. B. Venous thromboembolic disease after total hip and knee arthroplasty [Electronic resource] / S. B. Haas, R. L. Barrack, G. P. Westrich // Instr Course Lect. – 2009. –Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19385586>. - Загл. с экрана.

150. Hess, J. R. Massive blood transfusion for trauma / J. R. Hess, A. B. Zimrin // Curr Opin Hematol. – 2005. – № 12. – P. 488–492.

151. Hirsh, J. Guidelines for prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery. –London : BC decker Inc. Hamilton, 2007. – 30 p.

152. Hocking, G. Intrathecal drug spread [Electronic resource] / G. Hocking, J. Wildsmith / Br. J. Anaesth. – 2004. – Режим доступа :

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15220175>. – Загл. с экрана.

153. Hollmann, M. Local anesthetics and the inflammatory response [Electronic resource] / M. Hollmann, M. Durieux // Anesthesiology. – 2009. – Режим доступа :

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10969322>. – Загл. с экрана.

154. Hong, J-Y. Effect of preemptive epidural analgesia on cytokine response and postoperative pain in laparoscopic radical hysterectomy for cervical cancer [Electronic resource] / J-Y. Hong, T. Kyung // Reg. Anesth. Pain Med. – 2008. – Режим доступа :

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18155056>. – Загл. с экрана.

155. Kehlet, H. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome / H. Kehlet, K. Holte // Br. J. Anaesth. – 2011. – Vol. 87. – P. 62–72.

156. Kehlet, H. Labat lecture 2005: surgical stress and postoperative outcome - from here to where? [Electronic resource] / H. Kehlet // Reg. Anesth. Pain. Med. – 2006. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16418025>. – Загл. с экрана.

157. Kim, V. Epidemiology of venous thromboembolic disease [Electronic resource] / V. Kim, J. Spandorfer // Emerg Med Clin North Am. – 2010. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11762274>. – Загл. с экрана.

158. Koppert, W. Opioid-induced hyperalgesia – Pathophysiology and clinical relevance / W. Koppert // Acute Pain. – 2007. – Vol. 9. – P. 21–34.

159. Lachiewicz, P. F. Multimodal prophylaxis for THA with mechanical compression [Electronic resource] / P. F. Lachiewicz, E. S. Soileau // Clin Orthop Relat Res. – 2006. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17006365>. – Загл. с экрана.

160. Leo, J. de. The role of neuroinflammation and neuroimmune activation in persistent pain [Electronic resource] / J. De Leo, R. Yeziarski // Pain. – 2001. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11166964>. – Загл. с экрана.

161. Lieberman JR. Prevention of venous thromboembolic disease after total hip and knee arthroplasty [Electronic resource] / J. R. Lieberman, M. J. Pensak // J Bone Joint Surg Am. – 2013. – Режим доступа :

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24088973>. – Загл. с экрана.

162. Liu, S. Effects of perioperative central neuroaxial analgesia on outcome after coronary artery bypass surgery: a meta-analysis [Electronic resource] / S Liu, B. Block, C. Wu // *Anesthesiology*. – 2008. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15220785>. - Загл. с экрана.

163. Liu, S. Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome / S. Liu, R. Carpenter, J. Neal // *Anesthesiology*. – 2007. – Vol. 82. – P. 1474-1506.

164. Lotke, P. A. The benefit of aspirin chemoprophylaxis for thromboembolism after total knee arthroplasty [Electronic resource] / P. A. Lotke, J. H. Lonner // *Clin Orthop Relat Res*. – 2006. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16957642>. - Загл. с экрана.

165. Low-dose warfarin coupled with lower leg compression is effective prophylaxis against thromboembolic disease after hip arthroplasty [Electronic resource] / M. Bern [et al.] // *J Arthroplasty*. – 2007. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=17689770>. – Загл. с экрана.

166. Mahdy, A. M. Perioperative systemic haemostatic agents / A.M. Mahdy et al. // *Anaesthesia*. – 2005. – Vol. 59, № 12. – P. 842–858.

167. Mahowald, M. L. Opioid use by patients in an orthopedics spine clinic / M. L. Mahowald, J. A. Singh, P. F. Majeski // *Arthritis Reum*. – 2005. – Vol. 52. – P. 312–321.

168. Mather, L. E. Pathophysiology of postoperative pain / L.E. Mather // *Ann. Franc. Anesth. Rean*. – 2003. – Vol. 25(2). – 174-180.

169. Matot, I. Preoperative cardiac events in elderly patients with hip fracture randomized to epidural or conventional analgesia / I. Matot, E. Oppenheim, R. Ratrot // *Anesthesiology*. – 2009. – Vol. 98. – P.156–163.

170. A metaanalysis of thromboembolic prophylaxis in total knee arthroplasty / K. Brookenthal [et al.] // *J Arthroplasty*. – 2001. – № 16.— P. 293–300.

171. Meta-analysis of trials comparing ximelagatran with low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism after major orthopaedic surgery [Electronic resource] / A. Cohen [et al.] // *Br J Surg*. 2005 – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16237737>. – Загл. с экрана.

172. Moser, K. M. Venous thromboembolism / K. M. Moser // *J. Anesthesiol.*— 2007. – Vol. 23. – № 5. – P. 423–489.

173. Navalon, G. Spinal anesthesia: a protective factor in thromboembolic disease. A retrospective cohort study of 484 arthroplasties / G. Navalon, M. Morales // *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* – 2009. – Vol. 48. – P.113–116.

174. Nociti, J. The anticoagulation controversy continues: how big is the problem? Highlights in regional anaesthesia and pain therapy / J. Nociti // *World congress on regional anaesthesia and pain therapy : special ed.* – Barcelona : [s.i.],2005. – P. 192–195.

175. Nolli M. Postoperative analgesia in Italy. National survey on the anaesthetist's beliefs, opinions, behaviour and techniques in postoperative pain control in Italy [Electronic resource] / M. Nolli, G. Apolone, F. Nicosia // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2007. – Режим доступа :

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9181157>. – Загл. с экрана.

176. Obesity and joint replacement surgery in Canada : findings from the Canadian Joint Replacement Registry (CJRR) / N. de Guia [et al.] // *Health Policy.* – 2006. – Vol. 1. – № 3. – P. 36–43.

177. Park, W. Y. Effect of epidural anesthesia and analgesia on perioperative outcome: a randomized, controlled Veterans Affairs cooperative study [Electronic resource] / W. Y. Park, J. S. Thompson, K. K. Lee // *Annals of Surgery.* – 2011. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=11573049>. – Загл. с экрана.

178. Pastor, M. Thoracic epidural analgesia in coronary artery bypass graft surgery: Seven years' experience / M. Pastor, S. Sanchez, R. Casas // *J Cardiothorac.Vasc.Anesth.* – 2007. – Vol. 17. – P.154–159.

179. Pettersson, P. Early bioavailability of paracetamol after oral or intravenous administration / P. Pettersson, A. Owall, J. Jakobsson // *Acta Anaesth.Scand.* – 2009. – V.48. – P.867–870.

180. Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in elective hip surgery? / N. Strebel [et al] // *Arch Intern Med.* – 2007. – Vol. 162 (13). – P. 1451–1456.

181. Prevention of readmission for venous thromboembolism after total knee arthroplasty [Electronic resource] / V. D. Pellegrini [et al.] // *Clin Orthop Relat Res.* – 2006. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16906107>. – Загл. с экрана.

182. Prevention of Venous Thromboembolism: Evidence-Based Clinical Practice Guidelines American College of Chest Physicians [Electronic resource] / W. H. Geerts [et al.]. – 8.ed. // Chest. – 2008. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1857427>. – Загл. с экрана.

183. Prigent, H. Stress and hormones / H. Prigent, V. Maxime, D. Annane // Ann. Franc. Anesth. Rean. – 2008. – Vol. 22. – P. 16–31.

184. Prime, M. S. The National Joint Registry of England and Wales / M. S. Prime, J. Palmer, W.S. Khan // Orthopedics. – 2011. – Vol. 34. – № 2. – P. 107–110.

185. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks / T. T. Horlocker [et al.] // Reg. Anesth. Pain Med. – 2010. – Vol. 29. – P. 1–12.

186. Rivaroxaban for thromboprophylaxis after orthopaedic surgery: pooled analysis of two studies [Electronic resource] / W. D. Fisher [et al.] // Thromb Haemost. – 2007. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17549294>. – Загл. с экрана.

187. Russell, D. Assessing the profiles of new anticoagulants for major orthopedic surgery thromboprophylaxis / D. Russell, D. Roger, D. Bergqvist // Clinical and Applied Thrombosis Hemostasis. – 2009. – Vol. 15. – № 4. – P. 377–388.

188. Update in the prevention and treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism [Electronic resource] / J. Motsch [et al.] // Curr Opin Anaesthesiol. – 2006. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16547433>. – Загл. с экрана.

189. Venous thromboembolic disease after total hip and knee arthroplasty [Electronic resource] / S. B. Haas [et al.] // J Bone Joint Surg Am. – 2008. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/190477823>. – Загл. с экрана.

189. Werawatganon T. Patient-controlled intravenous opioid analgesia versus continuous epidural analgesia for pain after intra-abdominal surgery [Electronic resource] // Cochrane Database System Rev. – 2005. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=15674928>.: – Загл. с экрана.

191. Wheatley, R. Safety and efficacy of postoperative epidural analgesia / R. Wheatley, S. Schug, D. Watson // Brit. J. Anaesth. – 2009. – Vol. 87. – 47–61.

192. Wilder-Smith, O. Postoperative hyperalgesia / O. Wilder-Smith, L. Arendt-Nielsen // Anesthesiology. – 2006. – Vol. 104. – № 3. – P. 601–607.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1	Таблица 1 – Методики проведения послеоперационного обезбоживания.....	33
2	Таблица 2 – Характеристика пациентов, участвующих в исследовании....	34
3	Таблица 3 – Распределение пациентов по характеру основной патологии..	34
4	Таблица 4 – Распределение пациентов с сопутствующей патологией.....	35
5	Таблица 5 – Показатели системы гемостаза контрольной группы.....	44
6	Таблица 6 – Гематологические показатели контрольной группы.....	45
7	Таблица 7 – Показатели уровня «стресс-гормонов» в контрольной группе..	46
8	Таблица 8 – Показатели системы гемостаза на первом этапе исследования ($X \pm m$).....	48
9	Таблица 9 – Показатели системы гемостаза на втором этапе исследования ($X \pm m$)	49
10	Таблица 10 – Показатели системы гемостаза на третьем этапе исследования ($X \pm m$).....	52
11	Таблица 11 – Показатели системы гемостаза на четвертом этапе исследования ($X \pm m$).....	55
12	Таблица 12 – Показатели системы гемостаза на пятом этапе исследования ($X \pm m$).....	57
13	Таблица 13 – Динамика изменений количества гемоглобина (г/л) в исследуемых группах ($X \pm m$).....	59
14	Таблица 14 – Динамика изменений числа эритроцитов ($10^{12}/л$) в исследуемых группах ($X \pm m$).....	69
15	Таблица 15 – Объем кровопотери на этапах эндопротезирования тазобедренного сустава ($X \pm m$).....	61

16	Таблица 16 – Динамика изменения показателей кортизола (нмоль/л) в исследуемых группах ($X \pm m$).....	63
17	Таблица 17 – Динамика изменения показателей АКТГ (пг/мл) в исследуемых группах ($X \pm m$).....	64
18	Таблица 18 – Оценка послеоперационного обезболивания в исследуемых группах ($X \pm m$).....	65
19	Таблица 19 – Послеоперационные осложнения, связанные с расстройствами в системе гемостаза.....	67
20	Рисунок 1 – Нормальная гемостазиограмма.....	40