

Министерство здравоохранения Белорусской ССР  
Минский ордена Трудового Красного Знамени  
государственный медицинский институт

На правах рукописи

КИРИЧЕК СЕРГЕЙ ИВАНОВИЧ

**ДИАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИКА  
ПРЕДТРОМБОТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ  
ПРИ ОТКРЫТЫХ ПЕРЕЛОМАХ КОСТЕЙ**

(14. 00. 22. — травматология и ортопедия)

**А в т о р е ф е р а т**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Минск 1974

Министерство здравоохранения Белорусской ССР

Минский ордена Трудового Красного Знамени  
государственный медицинский институт

На правах рукописи

КИРИЧЕК Сергей Иванович

ДИАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИКА ПРЕДТРОМБОТИЧЕСКИХ  
СОСТОЯНИЙ ПРИ ОТКРЫТЫХ ПЕРЕЛОМАХ КОСТЕЙ

(14.00.22. - травматология и ортопедия)

А в т о р е ф е р а т

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Минск 1974

Диссертация выполнена в Минском ордена Трудового Красного Знамени государственном медицинском институте (ректор - доктор медицинских наук, профессор А.А.Ключарев) на кафедре травматологии и ортопедии (заведующий - доктор медицинских наук, профессор А.С.Кржк).

**НАУЧНЫЕ РУКОВОДИТЕЛИ:**

Доктор медицинских наук, профессор А.С.КРЖК  
Доктор медицинских наук, доцент Е.П.ИВАНОВ

**ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:**

Кандидат медицинских наук, доцент В.М.ПРОХОРОВ  
Доктор медицинских наук, профессор И.П.ДАНИЛОВ

Дополнительный (внешний) отзыв дает Гродненский медицинский институт.

Автореферат разослан "\_\_\_" \_\_\_\_\_ 1974 г.

Защита диссертации состоится "\_\_\_" \_\_\_\_\_ 1974 г. в 15 час.30 мин. на заседании Совета Минского ордена Трудового Красного Знамени государственного медицинского института (г.Минск, проспект Ленина, 6).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института.

**УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ СОВЕТА  
ДОЦЕНТ**

И.РОДИНА

Тромбозы и эмболии являются одной из актуальных проблем современной медицины, что связано с учащением этих осложнений в последнее время, трудностью их диагностики и часто безуспешным лечением уже возникших заболеваний (Б.В.Петровский, 1965; Е.И.Чазов, 1966; В.П.Балуда, 1968; Е.А.Кудряшов, 1970; Е.П.Иванов, 1973). Частота тромбозэмболических осложнений у больных с травмой опорно-двигательного аппарата составляет от 1% до 12% (А.И.Трегубенко, 1972), а 90% больных после переломов страдают посттромбофлебитическим синдромом (H. Thies, 1960), что зачастую является непосредственной причиной инвалидности этих больных.

В то же время, своевременное применение антикоагулянтов с профилактической целью значительно снижает число осложнений или даже ликвидирует их полностью (И.Г.Пушкаренко, 1971; E. Perlik, 1970). Так, K. Tubiana с сотрудниками (1961) благодаря применению антикоагулянтов добился снижения посттравматических тромбозэмболий с 15% до 1,5%. Однако, некоторые исследователи высказывают мнение о недопустимости применения антикоагулянтов в посттравматическом периоде из-за возможности появления вторичных кровотечений и замедления консолидации перелома на фоне проводимого лечения (P.П. Аксерханов, 1972; P. Rokkenen et al. 1964 и др.).

Основным патогенетическим звеном тромбозов и эмболий являются изменения свертывающей системы крови (Г.В.Андреевко, 1967; В.П. Балуда, 1968; А.А.Маркосян, 1970; Т.А.Аstrup, 1959 и др.).

Вопросам раскрытия сущности тромбообразования после открытых переломов костей посвящены единичные работы, часто противоречивые и дают мало конкретных рекомендаций по снижению тромбозэмболических осложнений. Поэтому и профилактика посттравматических тромбозэмболий зачастую носит случайный характер.

Больные с открытыми переломами находятся под влиянием ряда патологических факторов, оказывающих многогранное действие на свертываемость крови: кровопотеря, шок, болевой синдром, операция и наркоз, повреждение мягких тканей и кости, длительное неподвижное положение больного, частые гнойные осложнения и др. (В.Ф.Пожарский, 1972; П.С.Грибаускас, 1959; В.А.Цыденжапов, 1969 и др.). Все же, изменения в свертывающей системе крови в целом, с учетом влияния всех вышеизложенных факторов при открытых переломах костей остаются мало изученными. Еще во многом не раскрыты основные стороны патогенеза тромбозэмболий, изучение которых поможет успеш-



нее лечить эти грозные осложнения.

Исходя из этого, в своей работе мы поставили следующие задачи: 1. Изучить состояние гемокоагуляции при открытых переломах в эксперименте и клинике. 2. Раскрыть некоторые стороны патогенеза тромбоэмболических осложнений при данной патологии. 3. Исследовать влияние гепарина на свертывающую систему крови и мозолеобразование (в эксперименте). 4. На основании полученных результатов дать практические рекомендации по диагностике и профилактике предтромботических состояний при открытых переломах костей.

Состояние гемокоагуляции изучено в эксперименте на 23 собаках. Коагулологические исследования производились через 2-2,5 часа после травмы, а затем на 3, 7, 11, 15, 21, 30 и 45 дни наблюдения (контрольная или I серия опыта). С целью коррекции выявляемых изменений у 10 животных (II серия опыта) применено лечение гепарином с 3 дня после перелома в первоначальной суточной дозе 1 000 ME/кг. веса. Гепарин вводился внутримышечно через 12 часов равными дозами в течение 3-4 дней с постепенной отменой. Таким образом, курс гепаринотерапии длился 7-8 дней. Коагулологические исследования проводились в те же сроки, что и в контрольной группе. Рентгенологические и морфологические исследования перелома производились на 7, 15, 21, 30, 45, 60 день наблюдения. Коагулограмма включала тесты, характеризующие все фазы свертывания крови, антикоагулянтную и фибринолитическую активность. Кроме того, изучалось состояние гемостатических качеств кровяного сгустка по Е.П. Иванову (1972).

В клинике произведены исследования у 70 больных с открытыми переломами различной локализации, у лиц обоего пола в возрасте от 17 до 65 лет. Изолированные переломы наблюдались у 22 больных, множественные - у 24; сочетанная травма - у 20. Шок I-III ст. был у 21 пострадавшего. Хирургическая обработка ран проводилась под общим обезболиванием в первые часы после травмы у 37 больных. Консервативное лечение проводилось у 38, оперативное - у 32 больных. Заживление ран вторичным натяжением было у 16, краевой некроз кожи у 6 больных. У наблюдаемых нами больных были следующие осложнения: очаговая пневмония - 6, поверхностный тромбофлебит голени и бедра - 2, тромбоз бедренной артерии - 1, острая легочно-сердечная недостаточность - 2, остеомиелит - 10, замедленная консолидация - 4, локтевой сустав - 11.

Коагулологические исследования проводились на 3, 7, 15, 21, 30

день после травмы. Всего произведено 1821 исследование в клинике и 3103 - в эксперименте. За норму в эксперименте приняты результаты исследований у 10 интактных животных, а в клинике - у 14 здоровых лиц (доноры). Результаты обработаны общепринятым методом вариационной статистики с вычислением "P" - достоверности различий в сравнении с нормой или исходными показателями.

Экспериментальными исследованиями установлено, что через 2-2,5 часа после перелома в системе гемокоагуляции развиваются изменения, указывающие на активацию свертывающей системы крови, в основном, за счет I фазы свертывания с параллельным угнетением антикоагулянтной и фибринолитической активности (табл. I). Это может рассматриваться как изменения, способствующие остановке кровотечения из раны. Нам впервые установлено, что в это время формируется плотный по своей структуре кровяной сгусток, что связано с повышенным содержанием в нем фибрина. Это в свою очередь способствует гемостазу, образуя гемостатически полноценный сгусток в области повреждения.

В первые дни после перелома развивается выраженная гиперкоагуляция, обусловленная активацией всех фаз свертывания крови. (Схема I). Значительно активируется контактная фаза свертывания крови. Это скорее всего связано с активацией фактора Хагемана при контакте с ране вой поверхностью, что в свою очередь ускоряет образование активного кровяного тромбопластина. Ускоренное образование последнего при данной патологии также может быть обусловлено и поступлением в кровяной поток из раневой поверхности активных тромбопластиновых веществ (Б.И. Кузник, 1968). В связи с этим ускоряется время свертывания цельной крови. В кровотоке присутствует коагулирующий фибриноген Б, что может быть связано с присутствием в крови активного тромбина и активно проходящим процессом превращения фибриногена в фибрин в месте повреждения. Все это указывает на активацию внутрисосудистого свертывания крови. Повышение активности фибринстабилизирующего фактора в этот период, очевидно, связано с выраженной гиперфибриногенемией. По этой причине нет повышения активности фибриназы. Напротив, имеется тенденция к снижению ее активности. Возможно, это является защитной реакцией организма на гиперкоагуляцию и предотвращение тромбообразования.

В течение первой недели посттравматического периода отмечается выраженное угнетение антикоагулянтной активности за счет снижения уровня эндогенного гепарина. Угнетение фибринолитической активности

Таблица I

ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ  
ОТКРЫТЫХ ПЕРЕЛОМАХ КОСТЕЙ

№№ п/п	Тесты коагулограммы	Исходные показатели	Дни исследований	
			ч/з 2 часа	3-й
			п - 10	п - 18
I	2	3	4	5
I.	Свертываемость крови (сек)	440,0±26,4	214,6±25,8 <sup>*</sup>	286,6±17,8 <sup>*</sup>
2.	Индекс контактной активации (усл.ед)	1,8±0,1	1,7±0,1 <sup>*</sup>	1,5±0,05 <sup>*</sup>
3.	Потребление про- тромбина (сек)	58,6±1,1	62,2±2,25	70,6±2,7 <sup>*</sup>
4.	Тромбиновое время (сек)	30,5±0,5	23,8±1,1 <sup>*</sup>	21,1±1,8 <sup>*</sup>
5.	Фибриноген плазмы (мг/мл)	17,1±1,5	19,7±2,6	34,4±2,0 <sup>*</sup>
6.	Фибрин крови (мг%)	825,3±81,2	1084,0±116,5	2019,4±126,3 <sup>*</sup>
7.	Фибриназа (сек)	20,1±1,5	23,1±4,4	19,4±2,8
8.	Фибриноген Б (+)	0	10	16
9.	Свободный гепарин (%)	99,8±1,5	71,4±6,3 <sup>*</sup>	63,0±4,7 <sup>*</sup>
10.	Толерантность плаз- мы к гепарину (сек)	433,0±4,0	348,6±27,0 <sup>*</sup>	314,8±28,0 <sup>*</sup>
11.	Эуглобулиновый фибринолиз (мин)	97,7±5,3	108,0±15,0	149,7±9,9 <sup>*</sup>
12.	Ингибиторы фибрино- лиза (мин)	333,0±40,1	802,6±91,6 <sup>*</sup>	1312,4±105,8 <sup>*</sup>
13.	Ингибиторы/фibri- нолиз (усл.ед.)	3,6±0,6	8,4±0,5 <sup>*</sup>	8,3±0,7 <sup>*</sup>
14.	Спонтанный фибри- нолиз (мг%)	232,3±23,6	270,6±12,2	275,5±71,2
15.	" " - показатель плотности сгустка (усл.ед.)	2,9±0,5	4,0±0,6	2,6±0,3
16.	" " - фибрин кро- вяного сгустка (мг%)	434,2±104,8	801,1±104,3 <sup>*</sup>	1647,6±113,6 <sup>*</sup>
17.	" " - показатель структурной харак- теристики сгустка (мг%/мл)	33,2±8,6	64,8±11,7 <sup>*</sup>	77,3±15,4 <sup>*</sup>
18.	Ретракция кровяного сгустка	72,7±4,0	79,1±1,9	72,4±2,7

Таблица I (продолжение)

I	Дни исследований			
	7-й	15-й	21-й	30-й
	п - II	п - 9	п - 8	п - 7
	6	7	8	9
1.	260,0±25,0*	230,0±31,7*	371,0±31,1	463,0±28,0
2.	1,4±0,1*	1,4±0,2*	1,4±0,2*	1,6±0,3
3.	69,4±2,0*	70,4±2,2*	63,8±1,5*	60,0±0,5
4.	25,1±1,4*	25,0±1,3*	27,2±1,3*	24,0±0,8*
5.	30,8±3,0*	19,6±1,8	16,4±1,4	12,9±0,9
6.	1793,3±185,7*	1151,6±44,4*	894,8±59,0	644,1±31,7
7.	36,5±8,6	34,4±4,7*	22,1±3,8	25,7±4,0
8.	8	4	2	0
9.	69,4±2,0*	79,0±3,2*	82,0±6,9*	96,0±0,6*
10.	336,4±3,7*	340,8±34,8*	431,8±16,2	460,0±20,2
11.	125,9±20,0	114,0±46,2	71,5±7,4*	76,0±10,4
12.	1225,5±155,9*	1177,0±220,0*	714,0±7,4*	540,0±66,0*
13.	9,7±1,4*	11,5±2,3*	10,8±1,7*	7,4±1,3*
14.	420,4±96,4	129,6±34,9*	306,7±93,7	144,4±20,0*
15.	2,7±2,35	4,0±0,9	3,5±2,1	3,6±0,6
16.	1387,5±135,9*	964,2±43,0*	679,4±8,8*	568,7±58,5
17.	88,9±12,8*	61,9±13,0*	108,0±4,5*	34,2±7,0
18.	70,6±5,7	81,5±3,6	75,3±10,1	80,0±5,0

Примечание: \* - показатель статистически достоверный.

P 0,05.

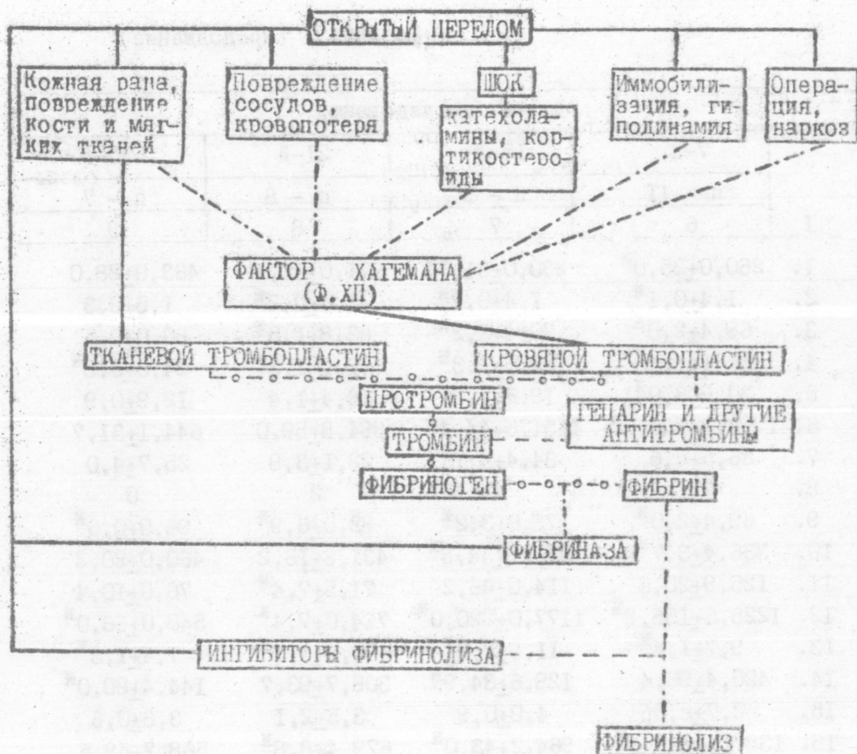


Схема I. Изменения в системе гемостаза при открытых переломах костей.

Условные обозначения: \_\_\_\_\_ вызывает воздействие или приводит к выделению в кровоток;  
 - - - - - ингибция;  
 - · - · - активация или разрушение;  
 - o - o - переход из неактивного в активное состояние.



обусловлено сниженным содержанием профибринолизина при значительном повышении антиплазминов. Угнетение антикоагулянтной и фибринолитической активности крови вместе с гиперфибриногемией обуславливают появление свойств у кровяного сгустка меньше поддаваться лизису. Это является одним из самых показательных и закономерных изменений в системе свертывания крови, указывающим на повышение активности внутрисосудистого свертывания крови и усугубляет развитие предтромботического состояния.

Явление гиперкоагуляции удерживается в течение всей I и II недели посттравматического периода. Только к исходу III недели происходит постепенная нормализация некоторых показателей коагулограммы. Однако все еще сохраняется состояние повышенной коагулирующей способности крови, обусловленное ускоренным тромбопластино- и тромбинообразованием, снижением антитромбиновой активности с одновременным угнетением антикоагулянтной и фибринолитической активности крови. Снижение антикоагулянтной активности, вероятнее всего, связано со снижением уровня эндогенного гепарина, а угнетение фибринолитической активности обусловлено сниженным количеством и активностью профибринолизина при значительном повышении антиплазминов.

К исходу месяца после перелома сохраняется ускоренное тромбопластинообразование, угнетение антитромбиновой активности, снижение спонтанного фибринолиза за счет повышенного количества ингибиторов при неизменном уровне профибринолизина. Определенную роль в создании гиперкоагуляции в это время играют гнойные осложнения, довольно часто возникающие при заживлении открытого перелома. Степень выраженности изменений в системе гемокоагуляции в этот период течения болезни значительно меньше, чем во все предыдущие сроки наблюдений. Этим, возможно, и объясняется уменьшение числа тромбозов в это время.

Через 1,5 месяца после перелома все показатели, характеризующие свертывающую активность крови, нормализуются. Однако, все еще сохраняется некоторое снижение антикоагулянтной и фибринолитической активности за счет повышенного содержания антиплазминов. Это может способствовать появлению тромбозов при условии активации свертывающего потенциала крови при возникновении стрессовых состояний — повторные травмы и операции, обострение гнойно-воспалительных процессов и др.

Следовательно, открытые переломы вызывают длительные, медленно претерпевающие обратное изменение сдвиги в системе гемокоагуляции

Наши клинические исследования качественно полностью совпадают с экспериментальными данными.

Гиперкоагуляция у больных с открытыми переломами костей развивается к 3 дню после травмы и обусловлена активацией контактной фазы свертывания крови, ускоренным образованием активного кровяного тромбoplastина, наличием активного тромбина в кровяном русле, снижением антитромбиновой активности, выраженной гиперфибриногенемией. Увеличение количества фибриногена в первое время связано с фактором защиты, ограничением травмированных тканей с явлениями воспаления от злобных неповрежденных тканей. Кроме того, фибриноген является естественным стимулятором заживления ран, приживления трансплантатов, образования костной мозоли (S. Bergel 1928).

В дальнейшем содержание фибриногена настолько увеличивается, что создает явную угрозу для перерастания внутрисосудистого свертывания крови во внутрисосудистый тромбоз. О возможном непрерывном осуществлении превращения фибриногена в фибрин является положительная реакция на коагулирующий фибриноген Б.

Наряду с этим, к исходу I недели развивается снижение антикоагулянтной активности крови с выраженным уменьшением свободного гепарина. Значительно снижается и фибринолитическая активность, более объективно оцениваемая по спонтанному фибринолизу. Это происходит за счет значительного повышения ингибиторов фибринолиза, источником которых скорее всего являются поврежденные ткани (P. W. Poies, 1972).

Гемостатические качества кровяного сгустка изменяются по типу гиперкоагуляции с 3 дня после перелома, достигая своего максимума к исходу I недели посттравматического периода. Повышение гемостатических качеств сгустка "необходимо организму" в первые часы и дни после перелома для надежной остановки кровотечения из обширной рваной поверхности. В это время гемостаз достигается образованием полноценного сгустка за счет повышения свертывающего потенциала крови с параллельным угнетением антикоагулянтной и фибринолитической активности. К исходу I недели посттравматического периода, как показали наши гистологические исследования, сгусток в области перелома прорастает волокнистой соединительной тканью и тем самым достигается надежный гемостаз и начало регенеративных процессов в зоне перелома. Следовательно, усугубление явлений гиперкоагуляции, которые имеют место в этот период течения болезни, является уже неблагоприятным патологическим процессом и может рассматриваться как



совь компенсаторных возможностей организма. Нападение явлений гиперкоагуляции в этот период меньше всего необходимо для гемостаза и укрепления сгустка в месте травмы, а наоборот, способствует появлению тромбозомболических осложнений. Об этом свидетельствуют результаты проведенного нами антикоагулянтного лечения в эксперименте, когда кратковременное искусственное устранение гиперкоагуляции нормализует свертывающий потенциал и не вызывает существенных нарушений процесса образования костной мозоли.

Изучение нарушений в системе гемокоагуляции позволяет на много раньше клинического проявления тромбозов предвидеть их появление. По нашим данным это возможно сделать только при применении комплекса коагулологических исследований по тестам, в достаточной мере характеризующих все фазы и звенья свертывающей системы крови. Большую диагностическую ценность представляет изучение гемостатических качеств кровяного сгустка. Тем более, что на выполнение их не требуется длительного времени, дорогостоящего оборудования и реактивов, а результаты исследований могут быть представлены в клинику уже через 2-2,5 часа после взятия крови. Кроме того, при их определении изучается и активность спонтанного фибринолиза, более точно отражающего фибринолитическую активность. Вместе с тем, учитывается активность не только плазменных компонентов лизиса, но и форменных элементов крови.

Исходя из полученных экспериментально-клинических данных для диагностики гиперкоагуляции и предтромбоза наиболее целесообразна следующая констелляция тестов: I. Свертываемость крови в силиконированной и несиликонированной пробирках с расчетом индекса контактной активации. 2. Толерантность плазмы к гепарину. 3. Фибриноген плазмы, фибрин крови и сгустка. 4. Фибриноген Б. 5. Протромбиновый индекс. 6. Активность фибриназы. 7. Эуглобулиновый фибринолиз. 8. Ингибиторы фибринолиза с расчетом индекса отношения ингибиторы/фибринолиз. 9. Спонтанный фибринолиз. 10. Свободный гепарин. II. Гемостатические качества кровяного сгустка.

В настоящее время Всесоюзный научно-методический центр по лабораторному делу (руководитель - профессор В.В.Меньшиков) и комиссия унификации методов исследования системы свертывания крови и фибринолиза рекомендовала ряд унифицированных методов исследования гемокоагуляции (1974). 8 тестов, рекомендуемых нами из II для практических целей в диагностике предтромботических состояний при открытых переломах костей входят в унифицированные.

С целью возможной коррекции выявляемых изменений в системе гемостаза и изучения их природы, в эксперименте нами применено лечение гепарином. Мы исходили из того, что создание стойкой и длительной гипокоагуляции в посттравматическом периоде, особенно в первые дни после перелома может отрицательно сказаться на создании сгустка в месте перелома и задерживать костеобразование. Нами применен кратковременный курс антикоагулянтной терапии, который после непродолжительной гипокоагуляции нормализовала основные показатели коагулограммы и не оказывала существенного влияния на заживление костной раны. Для ликвидации угрозы появления тромбоэмболических осложнений корректирующее лечение гепарином по нашим данным целесообразно начинать с 3 дня после перелома в течение 7-8 дней - время наиболее выраженных изменений в системе гемостаза.

Под влиянием такого лечения угнетается контактная фаза свертывания крови с нормализацией ее к исходу I недели посттравматического периода. Значительно замедляется процесс образования активной кровяной тромбопластина как в процессе лечения, так и в течение нескольких дней после постепенной отмены препарата. После некоторой гипокоагуляции показатели коагулограммы возвращаются к исходным данным на II-IV день. В то же время, как мы видели раньше, без гепарина в этот период идет нарастание гиперкоагуляции. Эти изменения свидетельствуют о том, что гиперкоагуляция при открытых переломах является патологическим процессом, отражающим срыв первоначально компенсаторно-приспособительной реакции организма.

Протромбиновый индекс после первого введения гепарина умеренно снижается. В процессе лечения необходимо подобрать такие дозы препарата, которые могли бы удерживать протромбиновый индекс в пределах 70-85% с целью предотвращения возможного появления геморрагий.

Применение гепарина по предлагаемой схеме не влияет на уровень фибриногена плазмы. В то же время доза гепарина и длительность лечения должны способствовать полноценной функции тканевого гемостаза, а сам гепарин не должен задерживать формирование сгустка в месте перелома.

Снижение фибринозной активности является существенным изменением, указывающим на реакцию, способную уменьшать возможность тромбоэмболий.

Гепарин в применяемых дозах повышает антикоагулянтную и фибри-

нолитическую активность крови. Последнее происходит за счет нормализации зуглобулинового фибринолиза и значительного снижения уровня ингибиторов фибринолитической активности. Очевидно, это и способствует повышению активности спонтанного фибринолиза. Однако такое повышение активности последнего не является опасным в смысле появления геморрагических осложнений, которых мы и не наблюдали в процессе лечения.

Следовательно, гепарин активизирует фибринолитическую активность за счет способности его связывать антиплазмины или легче освобождаться из комплекса антиплазмин-фибринолизин.

Гемостатические качества кровяного сгустка под действием проводимого лечения гепарином быстро нормализуются и со II неде ли после перелома их показатели находятся в пределах колебаний исходных величин.

Таким образом, применение гепарина по нашей схеме при строгом коагулологическом контроле не создает патологической гипокоагуляции, а постепенно приводит основные показатели коагулограммы к нормокоагуляции. Опасность вторичных кровотечений и "рикошетных тромбозов" при таком методе лечения значительно снижается.

Согласно нашим исследованиям, длительно существующая гиперкоагуляция у больных с открытыми переломами является патологическим процессом. Она может быть устранена терапевтическим путем, что не влияет на систему гемостаза в целом, но резко снижает риск тромбообразования.

Однако при открытых переломах появляется новая проблема, в которой гиперкоагуляция необходима. Это - необходимость остановки кровотечения после повреждения и репарация костной ткани. Нормокоагуляция и гиперкоагуляция имеют к этому непосредственное отношение (А.В.Кацлан и В.Ф. Пожариский, 1968; E. Blum, 1964).

Поэтому идеальным было бы такое состояние, чтобы можно было после перелома регулировать свертываемость и предотвращать тромбообразование, а с другой стороны - не задерживать, а ускорять или не мешать костеобразованию.

В литературе нет по этому вопросу ни четких результатов, ни четких суждений. Вот почему вторым важным практическим аспектом нашей работы явилось изучение влияния корректирующей дозы гепарина, устанавлющей патологическую гиперкоагуляцию, на образование костной мозоли.

Если большие дозы гепарина и длительное его применение вызы-

вакт остеопороз и замедление консолидации, а применение непрямых антикоагулянтов дискуссионно ( F.Stinfield et.al. , 1956; M. Schaefer , 1960 и др.), то мы в своих исследованиях изучали влияние средних доз гепарина при кратковременном его применении. Это лечение ограничивалось периодом выраженной гиперкоагуляции, доказанной нами экспериментальными и клиническими исследованиями.

Нашими исследованиями установлено, что под влиянием применявшейся дозы гепарина в течение первой недели после перелома рентгенологически признаки консолидации не выявлялись. В течение этого времени, как показали наши морфологические исследования, сформировавшийся кровяной ступок в области перелома прорастает волокнистой соединительной тканью. Кровяной костный мозг в зоне перелома также подвергается замещению волокнистым костным мозгом. И только в утолщенном периосте обнаруживались молодые костные балки, между которыми располагалась волокнистая соединительная ткань. Такие изменения выявлялись как у животных леченных гепарином, так и у животных контрольной группы.

К исходу II недели посттравматического периода структура концов костных отломков становилась неравномерной, выявлялись участки мелкопятнистого остеопороза. Эти рентгенологические изменения определялись в обеих группах животных, леченных гепарином и контрольной группы. Морфологически со стороны костно-мозгового канала и в межотломковой щели выявлялось образование молодой костной ткани в виде костных балок. Следует отметить, что более интенсивно эти процессы проходили у животных, не получавших антикоагулянтного лечения. Костные балки у них появлялись непосредственно у места перелома и были несколько больших размеров, чем у животных леченных гепарином. Формирование периостальной костной мозоли в это время у животных обеих групп проходило с одинаковой интенсивностью.

В конце III недели после перелома явления пятнистого остеопороза концов костных отломков уже не выявлялись. Довольно четко определялась тень костной мозоли в зоне перелома. Образование интермедиарной и периостальной костной мозоли в это время у животных, леченных гепарином проходило несколько интенсивнее, т.к. костные балки, сливаясь между собой образовывали сплошные поля молодой костной ткани. В это время как у животных контрольной группы, так и у получавших лечение, периостальная мозоль состояла из костных балок, расположенных в волокнистой соединительной ткани. Возможно, что такое более интенсивное костеобразование у животных, леченных гепарином, объясняется улучшением васкуляризации тканей в зоне перелома на фоне

проводимого антикоагулянтного лечения, предупреждавшего избыточное тромбообразование в сосудах с последующим ангиосклерозом.

К концу месяца после травмы явления образования костной мозоли в обеих группах животных носили однотипный характер. На рентгенограмме в это время четко выявлялась тень костной мозоли. Морфологически также не отмечалось существенных различий в формировании молодой костной ткани в зоне перелома. К 45 дню после травмы и особенно к концу II-го месяца, наступает полная консолидация перелома как у животных, леченных гепарином, так и в контроле.

Следовательно, гистологические и рентгенологические исследования свидетельствуют о том, что коррекция патологической гиперкоагуляции гепарином существенно не влияет на формирование костной мозоли. Некоторые отмеченные различия носили незакономерный характер и достоверно не влияли на сроки заживления костной раны. Полное срастание перелома наступало в обеих группах животных в одни и те же сроки — на 45–60 день после перелома.

Следует отметить, что по нашим данным в группе животных, леченных гепарином, не отмечено появления таких осложнений как посттравматический остеомиелит, в то время как в контроле их было 3 из 13 наблюдений. Отсутствие этих осложнений может быть связано со свойством гепарина ускорять заживление в случаях присоединения вторичной инфекции и препятствовать проникновению инфекционного начала в клетку (Mc Cleeri et al., 1949).

Из наших исследований вытекает, что доза гепарина 1000МЕ/кг веса в сутки в течение 3–4 дней с постепенной отменой лечения на 7–8 день вызывает незначительную гипокоагуляцию, нормализующую состояние антикоагулянтного и фибринолитического звеньев противосвертывающей системы крови. При этом гепарин исправляет патологическую посттравматическую гиперкоагуляцию, не удлиняет сроков мозолеобразования и не оказывает влияния на сам характер образующейся молодой костной ткани. Вместе с тем, снижается число гнойных осложнений при заживлении открытых переломов.

Дальнейшие более многочисленные и длительные клинические наблюдения позволят еще определеннее сделать заключение о роли гиперкоагуляции в костеобразовании и патогенезе тромбозов при открытых переломах. На основании их можно будет окончательно выяснить роль и место антикоагулянтов в общей патогенетической терапии открытых переломов костей и их последствий.



## В В О Д Ы

1. Открытые переломы костей сопровождаются значительной активацией свертывающего процесса, угнетением антикоагулянтной и фибринолитической активности крови. Эти изменения развиваются в первые часы после травмы и удерживаются в течение первых двух недель посттравматического периода. В первые дни гиперкоагуляция является результатом защиты организма от кровопотери, направленная на образование гемостатически полноценного тромба в месте перелома, а в дальнейшем, усугубляясь, носит патологический характер, отражая срыв компенсаторно-защитных возможностей организма.

2. Гиперкоагуляция обусловлена значительной активацией контактной фазы свертывания крови, ускоренным образованием активного кровяного тромбопластина, снижением уровня эндогенного гепарина, угнетением спонтанного фибринолиза за счет повышенного количества антиплазминов при неизменном уровне активности системы профибринолизин-активаторы профибринолизина.

3. Угнетение фибринолитической активности вместе с гиперфибриногенемией и нормальной ретракцией приводят к усилению гемостатических свойств кровяного сгустка. Образующиеся сгустки при открытых переломах костей отличаются повышенной плотностью, малой способностью к спонтанному лизису. Это является одним из самых показательных и закономерных изменений в системе тестов коагулограммы при данной патологии.

4. На 3-4 неделе после открытого перелома возможность появления тромбоэмболических осложнений значительно ниже, чем на I-II неделе посттравматического периода, вследствие имеющейся тенденции к нормализации большей части показателей коагулирующей активности крови.

5. Введение гепарина с 3 дня после перелома в первоначальной суточной дозе 1000МЕ/кг веса в течение 7-8 дней с постепенной отменой лечения на 4-5 день не вызывает патологической гипокоагуляции, а умеренно снижает свертываемость и повышает антикоагулянтную и фибринолитическую активность. Лечение необходимо проводить с учетом противопоказаний и обязательном комплексном коагулологическом контроле. Предотвращение внутрисосудистого тромбообразования связано с торможением контактной фазы коагуляции, I и II фазы свертывания крови, снижением фибриназной активности, повышением

антикоагулянтной и фибринолитической активности за счет снижения антиплазминов. Умеренные дозы гепарина при кратковременном его применении не снижают уровень фибриногена, необходимого для репаративной регенерации костной ткани.

6. Корректирующее лечение гепарином по предлагаемой схеме существенно не влияет на образование костной мозоли. Полное срастание перелома происходит на 45-60 день после травмы как на фоне проводимого лечения, так и без него.

7. Полученные результаты клинико-экспериментальных исследований позволяют считать целесообразным для профилактики тромбоэмболических осложнений применять лечение гепарином у больных с открытыми переломами под строгим коагулологическим и клинико-рентгенологическим контролем.

8. Коагулологические исследования у больных с травмой опорно-двигательного аппарата должны проводиться в динамике заболевания и введения гепарина. Наиболее целесообразна следующая constellation тестов: 1. Свертываемость крови в силиконированной и несиликонированной пробирках с расчетом индекса контактной активации. 2. Толерантность плазмы к гепарину. 3. Фибриноген плазмы фибрин крови и сгустка. 4. Фибриноген В. 5. Протромбиновый индекс. 6. Активность фибриназы. 7. Эуглобулиновый фибринолиз. 8. Ингибиторы фибринолиза с расчетом индекса ингибиторы/фибринолиз. 9. Спонтанный фибринолиз. 10. Свободный гепарин. 11. Гемостатические качества кровяного сгустка.



## СПИСОК

работ, опубликованных по материалам диссертации

1. С.И.КИРИЧЕК. Качественные изменения фибриногена плазмы у больных с открытыми переломами костей. Актуальные проблемы теоретической и практической медицины (Сборник научных работ). Минск, 1973, 321-323.
2. С.И.КИРИЧЕК. Активность фибринстабилизирующего фактора у больных с открытыми переломами костей. Здравоохран. Белоруссии, 1973, 8, 19-21.
3. С.И.КИРИЧЕК. О механизме возникновения тромбоземболических осложнений в поздние сроки после открытых переломов костей. Здравоохран. Белоруссии, 1974, 6, 29-31.
4. С.И.КИРИЧЕК. К механизму развития гиперкоагуляции и ее диагностика при открытых переломах. Ортопед., травматол., 1974, 9, 84-86.

Материалы диссертации доложены на:

1. Заседании Белорусского общества травматологов-ортопедов: "Тромбоземболические осложнения при открытых переломах костей. (Патогенез, диагностика, профилактика)."

---

Подписано к печати 5/XI 1974 г.    Формат 60x84 1/16.  
Усл.печ.л. 1,16. Уч.-изд.л. 0,91. Тираж 200 экз.    Заказ 2585.  
Бесплатно. Ротапринт БелНИИНТИ. Минск, К. Маркса, 10





6

7