

УДК 616.72-018.3-002:616.13-005.3-074

## Стан системи гемостазу у хворих на остеоартроз великих суглобів

**В.А. Філіпенко, Ф.С. Леонтєва, Д.В. Морозенко,  
Н.В. Яковенко, І.В. Корж**

ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка АМН України»

*The article examines the problem of diagnosing disturbances of the haemostasis system in patients with osteoarthritis of large joints at different stages of the disease with help of the following laboratory tests: prothrombin time, activated partial thromboplastin time, fibrinogen, fibrinolytic activity, soluble fibrin monomer complex and protein C. It was revealed that progression of osteoarthritis from stage I to IV caused gradual elevations in the levels of fibrinogen and soluble fibrin monomer complexes in the patients' blood, as well as an increase of fibrinolytic activity, thereby demonstrating significant disturbances in the system of fibrinolysis. In patients at stages III–IV of the disease their level of C protein decreased, and it could be one of the causes of thromboembolic complications in elderly people. Thus, it should be noted that patients with osteoarthritis of large joints had significant disturbances in their haemostasis system.*

*Рассмотрен вопрос диагностики нарушений системы гемостаза у больных остеоартрозом крупных суставов в разных стадиях заболевания с помощью следующих лабораторных тестов: протромбиновое время, АЧТВ, фибриноген, фибринолитическая активность, РФМК и протеин С. Установлено, что при прогрессировании остеоартроза с I по IV стадии в плазме крови больных постепенно возрастало содержание фибриногена, РФМК и увеличивалась фибринолитическая активность, что свидетельствует о существенных нарушениях системы фибринолиза. У больных в III–IV стадиях заболевания уменьшился уровень протеина С, что могло быть одной из причин тромбозомболических осложнений у пожилых людей. Таким образом, следует отметить, что у больных остеоартрозом крупных суставов происходят значительные нарушения в системе гемостаза.*

**Ключові слова:** остеоартроз, гемостаз, фібриноліз, діагностика

### Вступ

Гемостаз — це функція організму, яка забезпечує, з одного боку, зберігання крові у кровоносному руслі в рідкому агрегатному стані, з іншого — зупинку кровотечі і запобігає крововтраті в разі ушкодження кровоносних судин [1]. Система гемостазу перебуває в тісному взаємозв'язку з іншими фізіологічними системами організму: центральною та периферичною нервовою системою, ендокринною системою, а також піддається впливу простагландинів, кінінів і біогенних амінів [2]. Зв'язок між порушеннями системи гемостазу і метаболізму сполучної тканини зумовлений, перш за все, важливим патогенетичним значенням глікозаміногліканів (ГАГ) у системі згортання крові, структурі судин та інших ланках коагуляції та антикоагуляції [3, 4]. У випадку остеоартрозу основними патогенетичними факторами є недостатній синтез протеогліканів, фрагментація та зменшення кількості протеогліка-

нових агрегатів, посилення катаболічних процесів та утворення супероксидних радикалів, активація колагенази і фосфоліпази  $A_2$ , зменшення синтезу гіалуронової кислоти синовіоцитами, а також гіперпродукція інтерлейкінів і факторів некрозу пухлин [5]. Усі ці процеси можуть призводити до утворення в організмі прокоагулянтів — речовин, що сприяють розвитку коагулопатій. На думку Р. Ghosh et al. [6], прогресуюча деструкція хряща у випадку остеоартриту відбувається внаслідок виходу в синовіальну рідину антигенів із хрящової тканини, протизапальні медіатори та прокоагулянтні фактори не лише індукують деструкцію хряща, але й спричиняють стан гіперкоагуляції, гіперфібринолізу, тромбозу та ішемічного некрозу кісткової тканини. Також відомо, що у випадку остеоартрозу характерною ознакою деструкції хряща є втрата матриксом ГАГ — біологічних маркерів деградації і репарації тканин суглобів [7].

Втрата протеогліканів призводить до розщеплення та розволокнення матриксу, зміни процесів дифузії в ньому метаболітів, дегідратації, дезорганізації та розриву колагенових волокон. У дослідженнях М.В. Федотової [8] розглядається питання застосування поліензимів у разі остеоартриту, які чинять фібринолітичний і тромболітичний ефекти на організм хворих. Але стан системи гемостазу в процесі застосування ензимів у зазначеній науковій праці не досліджувався.

Одну із провідних ролей у системі гемостазу виконує протеїн С — глікопротеїн, зниження концентрації якого у крові є маркером стану рівноваги між системою коагуляції й антикоагуляції і може служити показником тромбоутворення. Визначення активності протеїну С має велике значення для оцінки антикоагулянтного потенціалу крові, оскільки отримана інформація свідчить про прямо пропорційну залежність між ступенем порушення рівноваги між інгібіторами та потенціалом коагуляційної і фібринолітичної систем і розвитком тромбоемболічних ускладнень [9].

Таким чином, сучасна діагностика захворювань, які супроводжуються аномальною активацією системи згортання крові, вважається однією із найважливіших проблем медицини [10]. Тому пошук нових лабораторних показників, які характеризують стан системи гемостазу, дозволить суттєво підвищити ефективність виявлення і профілактики тромбоемболічних ускладнень.

*Мета:* виявити показники стану системи гемостазу у хворих на остеоартроз для своєчасного виявлення і профілактики тромбоемболічних ускладнень.

## Матеріал і методи

Матеріалом для дослідження була плазма крові 60 хворих на остеоартроз великих суглобів (27 чоловіків та 43 жінки), які проходили лікування з використанням консервативних методів у відділенні ортопедичної артрології та ендопротезування ДУ «Інституту патології хребта та суглобів ім. проф.

М.І. Ситенка АМН України». Вік хворих складав від 20 до 89 років. Хворих було розподілено на 2 групи відповідно до стадій остеоартрозу згідно з рентгенологічною класифікацією Kellgren J.H. і Lawrence J.S.: I–II стадії — 30 пацієнтів, III–IV стадія — 40 пацієнтів. У першу групу (I–II стадія остеоартрозу) входили хворі переважно молодого та середнього віку (90% молодше 60 років), у другу (III–IV стадія) — хворі переважно старшого та похилого віку (80% старіше 75 років). Діагноз визначали на підставі скарг хворого, даних анамнезу захворювання, клінічного обстеження, рентгенологічної картини, даних лабораторних досліджень. Контрольну групу склали 30 практично здорових людей (11 чоловіків і 19 жінок) віком від 25 до 63 років. У плазмі крові хворих було визначено такі показники системи гемостазу: РФМК (розчинні фібрин-мономерні комплекси), протромбіновий час, фібриноген, протеїн С, АЧТЧ (активний частковий тромбoplastиновий час), фібринолітична активність за методиками, наведеними в літературі [11–13]. Статистичний аналіз даних було здійснено за допомогою програмних пакетів Microsoft Excel XP та Statsoft Statistica 6.0.

## Результати і їх обговорення

Отримані результати досліджень показників системи гемостазу свідчать про те, що у хворих на остеоартроз великих суглобів ці діагностичні показники змінювалися відповідно до стадійності патологічного процесу (таблиця). За даними наших досліджень, протромбіновий час і АЧТЧ у плазмі крові хворих на остеоартроз не відрізнялися від клінічно здорових людей, що свідчить про відсутність інформативності цих лабораторних тестів у разі остеоартрозу. Тест на наявність D-димеру також виявився негативним у всіх хворих. Але їх визначення є необхідним під час обстеження хворих як у разі амбулаторного лікування, так і під час госпіталізації. Причиною цього є висока клініко-діагностична значущість цих маркерів для оцінки стану плазмово-коагуляційного гемостазу

**Таблиця.** Показники гемостазу у хворих на остеоартроз великих суглобів

Показники гемостазу	Контрольна група, M±m, n=30	Хворі в I–II стадіях, M±m, n=30	Хворі в III–VI стадіях, M±m, n=40
Протромбіновий час, с	16,400±0,344	15,200±0,719	14,925±0,514
АЧТЧ, с	29,500±5,000	31,317±3,058	28,975±28,975
Фібриноген, г/л	2,520±0,115	3,110±0,187*	4,500±0,271***
Фібринолітична активність, хв	6,533±0,338	10,500±1,432*	18,067±1,955***
РФМК, мг/100 г	3,327±0,048	5,500±0,407*	8,340±0,659***
Протеїн С, мг/л	1,000±0,030	1,092±0,072	0,820±0,045*

\* — вірогідно порівняно з контрольною групою, p<0,05;

\*\* — вірогідно порівняно з хворими в I–II стадії, p<0,05

у випадках уроджених і набутих коагулопатій, які не мають прямого зв'язку із патологією суглобів. Так, АЧТЧ значно зростає у випадках гемофілії А, В і С, хвороби Хагемана, Віллебранда і знижується у разі I фази ДВЗ-синдрому. Протромбіновий час подовжується у випадку тяжких уражень печінки, нестачі вітаміну К, антикоагуляційної терапії.

Не набуває змін у випадках I–II стадії остеоартрозу великих суглобів і протеїн С — активний антикоагулянт, вітамін-К-залежна серинова протеїназа, що синтезується печінкою. Зниження рівня протеїну С є однією з основних причин тромбоемболічних захворювань у осіб літнього віку [14]. Тому, на нашу думку, зниження цього показника на 12% у хворих на остеоартроз III–IV стадії (таблиця) пояснюється наявністю пацієнтів похилого віку із низкою хронічних захворювань судин. Активність протеїну С знижується у разі тяжких патологій печінки, тромбоемболій, гострих лейкозів і тромбофлебітів.

Значну діагностичну інформативність було виявлено в процесі аналізу показників фібринолітичного гемостазу. Під час досліджень було відзначено зростання на 23,4% концентрації фібриногену у хворих на остеоартроз I–II стадії, що вказує на порушення системи фібринолітичного гемостазу. Це свідчить про підвищення згортання крові та ризик утворення тромбів. У разі III–IV стадії остеоартрозу концентрація фібриногену зросла на 38,8% порівняно із контрольною групою. Поступове зростання вмісту фібриногену у плазмі крові від I до IV стадії остеоартрозу говорить про можливість розвитку гіперкоагуляції і тягне за собою зростання показника фібринолітичної активності, що є несприятливою діагностичною ознакою.

Відомо, що фібриноген є глікопротеїном, який належить до фракції  $\beta$ -глобулінів, синтезується в печінці і бере участь у зортанні крові. Фібриноген є білком «гострої фази запалення», його концентрація зростає з розвитком запальних процесів у багатьох органах і тканинах, у тому числі і в суглобах. Тому потрібно зважати на те, що гіперфібриногенемія не завжди свідчить про гіперкоагуляцію або схильність до тромбозів. Також відомо, що у міру старіння організму підвищується вміст фібриногену в крові, і, відповідно, порушується коагуляція. Таким чином, зростання вмісту фібриногену в плазмі крові хворих на остеоартроз великих суглобів I–IV стадії вказує на порушення системи фібринолізу. Такі порушення можуть спричинятися посиленням запальних і дистрофічних процесів у суглобах. Це, у свою чергу, зумовлено дефіцитом плазміногену, а також надлишковим утворенням

продуктів запально-дистрофічних процесів у суглобах — прокоагулянтів, які формують субстрат для формування фібринових згустків.

Фібринолітична активність крові зазвичай використовувався у практиці для оцінки часу від моменту утворення згустку до його розчинення. У хворих на остеоартроз великих суглобів I–II стадії спостерігалось зростання фібринолітичної активності у 1,6 рази, III–IV стадії — у 2,3 рази порівняно із контрольною групою. Скорочення часу розчинення згустку вказує на підвищення фібринолітичної активності, а подовження — на зниження. Зниження фібринолітичної активності призводить до накопичення фібриногену в плазмі крові. Ендотеліальні клітини під дією медіаторів запалення (простагландинів) у разі ушкодження виробляють інгібітор активатора плазміногену, що пригнічує фібриноліз. Простагландини накопичуються в синовіальній рідині, що сприяє ушкодженню хряща та індукції запалення. Таким чином, запально-дистрофічні зміни в суглобах у випадку остеоартрозу є тяжким патологічним процесом, який позначається на порушенні фібринолізу.

Важливим діагностичним тестом системи фібринолізу є РФМК — проміжні продукти перетворення і руйнування фібрину, які разом із фібриногеном поступово зростають у плазмі крові від I до IV стадій остеоартрозу. Зростання РФМК у плазмі крові хворих на остеоартроз великих суглобів I–II стадії захворювання на 65%, а у III–IV — у 2,2 рази вказує на порушення системи фібринолізу у хворих вже у разі встановлення первинного діагнозу і ще до початку лікування. Збільшення РФМК у хворих на остеоартроз вказує на схильність до розвитку коагулопатій, що змушує замислитися про необхідність ретельного контролю застосування антикоагулянтів під час проведення лікувальних заходів, як консервативних, так і хірургічних. Таким чином, слід відзначити, що у хворих на остеоартроз великих суглобів відбуваються значні порушення системи гемостазу.

## Висновки

У I–IV стадії остеоартрозу великих суглобів у плазмі крові хворих було виявлено підвищення вмісту фібриногену, розчинних фібрин-мономерних комплексів і подовження фібринолітичної активності, що свідчить про порушення системи фібринолізу.

Зростання показників системи фібринолізу відбувалося у міру прогресування патологічного процесу і набувало найбільш високих значень у III–IV стадії остеоартрозу.

Серед досліджених показників плазмово-коагуляційного гемостазу (АЧТГ, протромбіновий час, протеїн С) було відзначено зниження рівня протеїну С у III–IV стадії остеоартрозу великих суглобів, що може бути однією з причин тромбоемболічних ускладнень, переважно у літніх людей.

### Література

1. Долгов В.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. / В.В. Долгов, П.В. Свирин. — М.: Изд. Триада, 2005. — 227 с.
2. Бочков В.Н. Клиническая биохимия / В.Н. Бочков, А.Б. Добровольский, Н.Е. Кушлинский. — М., 2004. — 512 с.
3. Абдулкадыров К.М. Гематология / К.М. Абдулкадыров, Т.А. Андреева, В.А. Балашова. — М.: Эксмо, 2004. — 928 с.
4. Адо А.Д. Патологическая физиология / А.Д. Адо, А.Ю. Владимиров, А.Г. Чучалин. — М., 2000. — 574 с.
5. Митрофанов В.А. Остеоартроз: факторы риска, патогенез и современная терапия / В.А. Митрофанов, И.И. Жаденов, Д.М. Пучиньян // Саратовский мед. журнал. — 2008. — № 2 (20). — С. 23–30.
6. Ghosh P.P. Vascular mechanisms in osteoarthritis / P.P. Ghosh, P.A. Cheras // Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol. — 2001. — № 15(5). — P. 693–709.
7. Стародубцева И.А. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на показатели гликозаминогликанов у больных остеоартрозом: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.05 / Ирина Александровна Стародубцева; ГОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Росздрава. — Воронеж, 2008. — 22 с.
8. Федотова М.В. Влияние естественных регуляторов метаболизма на морфофункциональные характеристики суставов у крыс в норме и при экспериментальном артрите: автореф. дисс. ... канд. биол. наук: 03.00.13 / Мария Вадимовна Федотова; Астраханский гос. ун-тет. — Астрахань, 2008. — 25 с.
9. Гришук В.І. Роль протеїну С у системі гемостазу та визначення його активності за різних патологій / В.І. Гришук, Т.М. Чернишенко, О.В. Горницька // Медична хімія. — 2009. — Т. 11, № 1. — С. 11–17.
10. Ватутин Н.Т. Клиническое значение определения Д-димера / Н.Т. Ватутин, Е.В. Ещенко // Кровообіг і гемостаз. — 2007. — № 4. — С. 81–85.
11. Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. — М.: Ньюдиамед-АО, 2001. — 296 с.
12. Баркаган З.С. Основы диагностики нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. — М.: Ньюдиамед-АО, 1999. — 224 с.
13. Горячковский А.М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике / А.М. Горячковский — Одесса: Экология. — 2005. — 616 с.
14. Біохімічні показники в нормі і при патології / Д.П. Бойків, Т.І. Бондарчук, О.Л. Іванків та ін. — К.: Медицина, 2007. — 320 с.

Стаття надійшла до редакції 15.03.2011