

УДК 616.728.2/.3-089.84:616.151.5](045)

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-59872023436-42>

## **Зміни показників згортальної системи та маркерів запалення в крові пацієнтів із дегенеративними захворюваннями великих суглобів у разі тотального ендопротезування**

**В. А. Філіпенко<sup>1</sup>, С. Є. Бондаренко<sup>1</sup>, Ф. С. Леонтьєва<sup>1</sup>,  
В. О. Туляков<sup>1</sup>, О. В. Висоцький<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України», Харків

<sup>2</sup> Херсонська обласна клінічна лікарня. Україна

*Predicting the risk of developing thrombotic complications is an extremely important task when planning total arthroplasty of large joints (TAJ). Objective. Based on the retrospective analysis of the results of the biochemical examination of patients with degenerative diseases of large joints before and after TAJ, determine the changes in the markers of the hemostasis system and inflammatory processes, which are the most informative for the preoperative prediction of the development of hypercoagulable conditions. Methods. In the blood serum of 39 patients with degenerative diseases of the hip and knee joints of III–IV stages according to Kellgren–Lawrence before and after TAJ, the following were investigated: prothrombin time, international normalized ratio (INR); the content of fibrinogen, soluble fibrin-monomeric complexes (SFMC), D-dimer, antithrombin III, glycoproteins (GP), sialic acids, C-reactive protein (SRP), seroglycoides, haptoglobin; activated partial thrombin time (APTT), fibrinolytic activity (FA). The control group consisted of 30 practically healthy donors. The results. Before TAJ, the serum content of GP patients was 28.80 % higher than the control indicators; haptoglobin — by 20.00; CRP — 82.88; SFMC — 33.60; fibrinogen — 60.32; D-dimer — 41.04 %. The INR was reduced by 25.40 %, the content of antithrombin III — by 21.90 %, FA slowed down by 63.00 %. After TAJ, the content of total HP in the blood serum of patients exceeded the indicator of the control group by 55.80 %, sialic acids by 35.60 %; seroglycoides — 55.26; haptoglobin — 61.42; CRP — 151.33 %. An additional reduction of 10.58 %, prothrombin time, APTT — by 15.40 %, antithrombin III activity — 19.10 %, increase in fibrinogen content — 34.90 % was observed; D-dimer — 25.10; SFMC — 36.18; prolongation of FA time — by 29.30 %. Conclusions. To prevent the development of thrombophilic conditions after TES, it is necessary to monitor the most informative markers: increase in FA time, content of fibrinogen, D-dimer, SFMC and haptoglobin. Keywords. Endoprosthesis, hypercoagulation, biochemistry, prediction, blood coagulation, inflammation.*

*Прогнозування ризику розвитку тромботичних ускладнень є вкрай важливим завданням під час планування тотального ендопротезування великих суглобів (ТЕС). Мета. На підставі ретроспективного аналізу результатів біохімічного обстеження пацієнтів із дегенеративними захворюваннями великих суглобів до та після ТЕС визначити зміни маркерів системи гемостазу та запальних процесів, найбільш інформативні для передопераційного прогнозування розвитку гіперкоагуляційних станів. Методи. У сироватці крові 39 пацієнтів із дегенеративними захворюваннями кульшового та колінного суглобів III–IV стадії за Kellgren–Lawrence до та після ТЕС досліджено: протромбіновий час, міжнародне нормоване відношення (МНВ); вміст фібриногену, розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК), D-димеру, антитромбіну III, глікопротеїнів (ГП), сіалових кислот, C-реактивного протеїну (СРП), сероглікоїдів, гаптоглобіну; активованого часткового тромбінового часу (АЧТЧ), фібринолітичну активність (ФА). Контрольну групу склали 30 практично здорових донорів. Результати. До ТЕС вміст у сироватці крові пацієнтів ГП був вищим за показники контролю на 28,80 %; гаптоглобіну — на 20,00; СРП — 82,88; РФМК — 33,60; фібриногену — 60,32; D-димеру — 41,04 %. МНВ виявилося зниженим на 25,40 %, вміст антитромбіну III — на 21,90 %, ФА уповільнена на 63,00 %. Після ТЕС у сироватці крові пацієнтів вміст загальних ГП перевищував показник контрольної групи на 55,80 %, сіалових кислот — на 35,60; сероглікоїдів — 55,26; гаптоглобіну — 61,42; СРП — 151,33 %. Спостерігали додаткове скорочення на 10,58 %, протромбінового часу, АЧТЧ — на 15,40 %, активності антитромбіну III — 19,10 %, підвищення вмісту фібриногену — 34,90; D-димеру — 25,10; РФМК — 36,18; подовження часу ФА — на 29,30 %. Висновки. Для попередження розвитку тромбофілічних станів після ТЕС необхідно проводити моніторинг найбільш інформативних маркерів: підвищення часу ФА, вмісту фібриногену, D-димеру, РФМК, гаптоглобіну.*

**Ключові слова.** Ендопротезування, гіперкоагуляція, біохімія, предикція, згортання крові, запалення

## Вступ

Тромбоз глибоких вен (ТГВ) нижніх кінцівок є найтяжчим ускладненням тотального ендопротезування колінного та кульшового суглобів. Украй важливо виявити приховану форму ТГВ, яка нерідко існує ще до хірургічного втручання та відрізняється від клінічно маніфестуючої. Частота прихованого ТГВ становить близько 11,9 % після тотального ендопротезування кульшового та 20,8 % після тотального ендопротезування колінного суглобів [1]. ТГВ може призвести до розвитку легеневої тромбоемболії (ТЕЛА), яка є найсерйознішим ускладненням артрохірургії [2]. Тому оцінювання змін показників коагуляції та фібринолізу важливе для прогнозування ТГВ у пацієнтів, яким призначено ендопротезування суглобів [3].

У США після первинного тотального ендопротезування колінного суглоба спостерігали 0,89 % клінічно значущих венозних тромбоемболій (ВТЕ) усіх типів, що складаються з 0,52 % ТГВ та 0,43 % ТЕЛА. Діагностування цих випадків призводило до подовження перебування в стаціонарі на  $(2,81 \pm 0,02)$  дня, зростання вартості лікування на  $(14212,16 \pm 255,64)$  доларів США та ймовірності летального результату в 13,04 разу (ДІ: 11 08-1535). Наявність коморбідної патології, а саме: серцевих аритмій, коагулопатій, водно-електролітних розладів, порушень легеневого кровообігу, збільшення маси тіла підвищувало ризик ВТЕ більш ніж у 2 рази [4].

Майже 50 % ТГВ та 40 % ТЕЛА протягом 90 днів після тотального ендопротезування колінного суглоба можуть бути пов'язані з початковим станом здоров'я пацієнтів із остеоартрозом. Повне запобігання венозним тромбоемболічним випадкам після тотального ендопротезування колінного суглоба, ймовірно, неможливе [5].

Одним із лабораторних критеріїв, корисних для реєстрації ВТЕ, є підвищення рівня D-димеру в крові: ознакою гострої ВТЕ є порогові значення 2,0–5,9 мкг/мл, субклінічної — 3,4–5,3 мкг/мл, можливості виникнення післяопераційної — 3,4–5,3 мкг/мл [6]. Збільшення вмісту D-димеру в крові документовано за синдрому диссемінованого внутрішньосудинного згортання крові, ТГВ і ТЕЛА [7]. Для осіб старших за 50 років із підозрою на ТГВ специфічність оцінок може бути підвищена за використання замість порогового значення D-димеру величини коригованого вікового порогу, який розраховують за формулою:  $5 \times \text{вік}$  (в одиницях D-димеру нг/мл DDU) або

$10 \times \text{вік}$  (в альтернативних одиницях). У дослідженні з участю 406 пацієнтів віком від 50 років після тотального ендопротезування великих суглобів, у 39 з яких було виявлено безсимптомний ТГВ, поправка на вік під час оцінювання концентрації D-димеру в крові призвела до підвищення точності скринінгу ТГВ [7].

Y. Yang і співавт. [8] вважають, що у прогнозуванні ВТЕ після тотального ендопротезування колінного суглоба визначення в крові концентрації інгібітору активатора плазміногену-1, комплексу тромбін-антитромбіну та протромбінового фрагменту F1+2 є ціннішим, ніж вмісту D-димеру. Порогові значення цих показників склали 35,96 нг/мл, 13,36 нг/мл, 11,1 нг/мл та 2,24 мкг/мл відповідно. С. Xue та співавт. [9] для прогнозування ВТЕ у пацієнтів, які перенесли тотальне ендопротезування колінного суглоба, рекомендують використовувати визначення концентрації в крові тромбомодуліну (ТМ), тромбін-антитромбінового комплексу (ТАТ), плазмін-антиплазмінового комплексу (ППК), та комплексу тканинний активатор плазміногену-інгібітор активатора (РАІ С). Концентрацію ТАТ, D-димеру та фрагменту протромбіну F1+2 для оцінювання ймовірності розвитку гіперкоагуляції застосовано M. Lundbeck і співавт. [10]. Водночас, K. Zhou і співавт. [11] вважають незалежними прогностичними показниками розвитку тромботичних ускладнень концентрацію тромбомодуліну (ТМ) і комплексу тканинного активатора плазміногену-інгібітора (т-ПАІК), а комплекси тромбін-антитромбін III і плазмін- $\alpha 2$ -інгібітор плазміну — маркерами для діагностики ВТЕ, яка виникла, але не для її прогнозування.

За інформацією X. Xiong, B. J. Cheng [12] частота прихованої ТГВ у пацієнтів ще до виконання тотального ендопротезування колінного суглоба складала 6,85 %. Наявність цукрового діабету, хронічних захворювань нирок, ішемічної хвороби серця, підвищення швидкості осідання еритроцитів, вмісту в крові інтерлейкіну-6 та прокальцитоніну, тромбоцитів, тромбокрити та часу від початку захворювання до надходження, зниження вмісту еритроцитів і стаз крові нижніх кінцівок перед операцією були чинниками високого ризику.

Концентрація у крові мономеру фібрину (ФМ), який формується з фібриногену шляхом відщеплення двох пептидів А та двох пептидів В, відображає протромбінову активність і може бути предиктором тромботичних подій раніше, ніж інші гемостатичні маркери. Хоча вміст у крові

Д-димеру має високу чутливість і прогностичну цінність, його специфічність, на думку авторів, нижча, ніж ФМ [7].

Виявлено взаємодію між системами запалення і коагуляції, у якому запалення призводить до активації згортальної системи, а згортання, у свою чергу, підвищує запальну активність. Збільшення рівня медіаторів запалення, зокрема, прозапальних цитокінів, активує згортання крові та пригнічує фізіологічні антикоагулянти. Прискорення згортання крові з подальшою генерацією тромбіну залежить від експресії тканинних факторів коагуляції з одночасним пригніченням ендотеліально-пов'язаних протизгортальних механізмів, а також фібринолітичної активності. Активація протеазних чинників коагуляції також впливає на специфічні рецептори запальних клітин і клітин ендотелію та запускає запальну реакцію [13].

*Мета:* на підставі ретроспективного аналізу результатів біохімічного обстеження пацієнтів із дегенеративними захворюваннями великих суглобів до та після тотального ендопротезування визначити зміни маркерів системи гемостазу та запальних процесів, найбільш інформативні для передопераційного прогнозування розвитку гіперкоагуляційних станів.

## Матеріал і методи

Дослідження проведено на базі клініки відділу патології суглобів ДУ «ІПХС ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України». План роботи обговорений і затверджений на засіданні Комітету з біоетики інституту (протокол № 224 від 13.06.2023).

### *Біохімічні дослідження*

Проведено ретроспективний аналіз результатів біохімічного обстеження 39 пацієнтів із дегенеративними захворюваннями кульшового та колінного суглобів III–IV стадій за Kellgren–Lawrence, яким виконане тотальне ендопротезування.

Усім хворим виконували забір крові із ліктьової вени у вакуумну пробірку із цитратним антикоагулянтом для дослідження показників згортальної системи крові, а також у звичайну вакуумну пробірку для визначення в сироватці крові біохімічних маркерів запалення натщесерце за 1–3 доби до операції та через добу після операції. Кров для отримання плазми центрифугували 15 хв за 3000 обертів/хв. Для отримання сироватки після формування згустку, його відокремили від сироватки центрифугуванням протягом 30 хв за 1500 обертів/хв. Після цього вміст у плазмі крові протромбінового часу, міжнародного нор-

мованого відношення (МНВ), розчинних фібриномерних комплексів (РФМК), D-димеру, фібриногену, активованого часткового тромбінового часу (АЧТЧ), фібринолітичної активності здійснювали за допомогою наборів готових реагентів фірми «Гранум» (Україна) [14].

Оцінку активності антитромбіну-III у плазмі крові проводили за залишковою активністю тромбіну після його взаємодії з антитромбіном-III у дефібринованій плазмі із використанням реактивів фірми «Гранум» (Україна) [14].

У сироватці крові визначали вміст сіалових кислот за методом Гесса, сероглікоїдів турбідиметричним методом Хуерго, гаптоглобіну за реакцією зриванолом [15], загальних глікопротеїнів за модифікованим методом О. П. Штейнберга та Я. Н. Доценко [16], С-реактивного протеїну (СРП) напівкількісно латекс тестом за інструкцією до набору.

За аналогічною схемою було досліджено зразки венозної крові від 30 практично здорових донорів, які склали контрольну групу.

### *Статистичні дослідження*

Отримані результати обробляли використовуючи програмне забезпечення MS Windows, № ліцензійного пакета 439108-251. Нормальність розподілу перевіряли методом Колмогорова–Смирнова. Результати вимірювань подані як середнє квадратичне  $\pm$  стандартне відхилення ( $M \pm m$ ). Для порівняння двох груп застосовували метод Фішера–Стьюдента. Різницю вважали статистично значущою за  $p < 0,05$  [17].

## Результати

### *До хірургічного лікування*

За результатами біохімічного обстеження пацієнтів із дегенеративними захворюваннями великих суглобів до ендопротезування виявлено значну активацію запальних процесів порівняно з контрольною групою. Вміст у сироватці крові в них загальних глікопротеїнів (ГП) вищий на 28,80 %, гаптоглобіну — на 20,00 %, СРП — на 82,88 %, РФМК — на 33,60 % (таблиця). За цих обставин спостерігали схильність до гіперкоагуляції: МНВ поступалося такому в осіб контрольної групи на 25,40 %. Також зафіксовано суттєве підвищення вмісту фібриногену в крові пацієнтів, яке склало на момент дослідження в середньому 60,32 %. Цей показник, зазвичай, підвищується у відповідь на розвиток запального процесу в організмі людини.

Водночас визначено маніфестацію такого маркера тромботичної готовності або тромбозу, що відбувся, як вміст у крові D-димеру, який був підвищений на 41,04 % в обстежених пацієнтів (таблиця).

Особливу небезпеку зазначені відхилення мали в поєднанні з підвищенням тривалості фібринолітичної активності. Прискорення лізису тромбів може частково урівноважити гомеостаз організму за умов надмірної активізації згортальної системи. Але в обстежених пацієнтів фібринолітична активність уповільнена на 63,00 %, що разом із отриманими показниками активації факторів згортання призводило до підвищення ризику розвитку тромботичних ускладнень ще до хірургічного лікування.

Також було знижено на 21,90 % вміст антитромбіну III, який є ознакою розвитку тромбофілії.

Одержані результати свідчать, що до операції пацієнти мали помірні ознаки ризику розвитку тромботичних ускладнень. Проте за умов масивного ушкодження тканин під час тотального ендпротезування зазначені відхилення, можуть поглиблюватися і майже завжди будуть призводити до виникнення станів, які потребуватимуть інтенсивної медикаментозної корекції чи ризику для життя.

Таблиця

**Біохімічні показники пацієнтів із дегенеративними захворюваннями великих суглобів до операції тотального ендпротезування та через добу після неї**

Показник	Контрольна група, n = 30	Термін обстеження	
		до операції, n = 39	доба після операції, n = 39
Протромбіновий час, с	14,40 ± 0,34	12,76 ± 0,35 -11,39 % <sup>1), 3)</sup>	11,41 ± 0,41 -20,70 % <sup>1), 6)</sup> -10,58 % <sup>2), 4)</sup>
Міжнародне нормоване відношення	1,14 ± 0,07	0,85 ± 0,06 -25,40 % <sup>1), 4)</sup>	0,73 ± 0,05 -35,90 % <sup>1), 5)</sup> -14,10 % <sup>2), 3)</sup>
Активованій частковий тромбіновий час, с	29,50 ± 5,00	26,43 ± 0,65 -10,40 % <sup>1), 3)</sup>	22,36 ± 0,63 -24,20 % <sup>1), 6)</sup> -15,40 % <sup>2), 6)</sup>
Вміст фібриногену, г/л	2,52 ± 0,12	4,04 ± 0,26 +60,32 % <sup>1), 6)</sup>	5,45 ± 0,29 +116,27 % <sup>1), 6)</sup> +34,90 % <sup>2), 6)</sup>
Фібринолітична активність, хв	6,53 ± 0,34	10,65 ± 0,48 +63,00 % <sup>1), 6)</sup>	13,78 ± 0,53 +111,00 % <sup>1), 6)</sup> +29,30 % <sup>2), 6)</sup>
Вміст розчинних фібрин-мономерних комплексів, мг/100 г	3,33 ± 0,05	4,45 ± 0,38 +33,60 % <sup>1), 4)</sup>	6,06 ± 0,57 +81,90 % <sup>1), 6)</sup> +36,18 % <sup>2), 4)</sup>
Вміст Д-димеру, нг/мл DDU	180,14 ± 11,25	254,06 ± 17,13 +41,04 % <sup>1), 5)</sup>	318,04 ± 19,36 +76,55 % <sup>1), 6)</sup> +25,10 % <sup>2), 4)</sup>
Вміст антитромбіну-III, %	95,40 ± 2,60	74,50 ± 3,50 -21,90 % <sup>1), 4)</sup>	60,30 ± 2,90 -36,80 % <sup>1)</sup> -19,10 % <sup>2), 6)</sup>
Вміст загальних глікопротеїнів, г/л	0,680 ± 0,008	0,877 ± 0,022 +28,80 % <sup>1), 4)</sup>	1,061 ± 0,026 +55,80 % <sup>1), 6)</sup> +21,11 % <sup>2), 6)</sup>
Вміст сіалових кислот, ммоль/л	1,91 ± 0,17	2,13 ± 0,13 +11,52 % <sup>1), 4)</sup>	2,59 ± 0,15 +35,60 % <sup>1), 6)</sup> +21,60 % <sup>2), 3)</sup>
Вміст сероглікоїдів, г/л	0,38 ± 0,06	0,43 ± 0,03 +13,15 % <sup>1), 3)</sup>	0,59 ± 0,06 +55,26 % <sup>1), 6)</sup> +37,20 % <sup>2), 4)</sup>
Вміст гаптоглобіну, г/л	0,70 ± 0,02	0,84 ± 0,09 +20,00 % <sup>1), 4)</sup>	1,13 ± 0,08 +61,42 % <sup>1), 5)</sup> +34,52 % <sup>2), 4)</sup>
Вміст С-реактивного протеїну, мг/л	4,50 ± 0,62	8,23 ± 0,69 +82,88 % <sup>1), 6)</sup>	11,31 ± 0,96 +151,33 % <sup>1), 6)</sup> +37,42 % <sup>2), 5)</sup>

Примітки: <sup>1)</sup> — різниця порівняно з показниками осіб контрольної групи; <sup>2)</sup> — різниця порівняно з показниками хворих до операції; <sup>3)</sup> — p > 0,05; <sup>4)</sup> — p < 0,05; <sup>5)</sup> — p < 0,01; <sup>6)</sup> — p < 0,001.

### *Після хірургічного лікування*

Після виконання операції прогнозовано спостерігається значне підвищення активності запального фону та маніфестація маркерів запальних процесів. Зокрема, вміст у сироватці крові загальних ГП перевищував показник контрольної групи на 55,80 %, сіалових кислот — на 35,60 %, сероглікоїдів — на 55,26 %, гаптоглобіну — на 61,42 %, СРП — на 151,33 % (таблиця).

Зазначене не могло не змінити перебіг інших метаболічних процесів в організмі пацієнтів: визначено активізацію згортальної системи крові, при цьому протромбіновий час був меншим, ніж в контрольній на 20,70 %. Одним з маркерів запального процесу є вміст фібриногену, який рухався у бік гіперкоагуляції — підвищився на 116,27 %. АЧТЧ скоротилося на 24,20 %, що свідчить про активацію внутрішнього механізму згортання крові. Система протизгортання також зазнала істотних змін. Тривалість лізису згустку (фібринолітична активність) зросла на 111,00 %, що є ознакою розбалансування регуляції системи згортання та протизгортання, її перехід на інший рівень, небезпечніший для хворого, який характеризується схильністю до розвитку гіперкоагуляційних станів. Ознакою наявності мікротромбів та їхнього розсмоктування є підвищення на 76,55 % вмісту D-димеру, а також і РФМК на 81,90 % порівняно з контролем.

Діагностовано, що внаслідок операції в організмі пацієнтів різко збільшилися показники запального процесу: вміст загальних глікопротеїнів — на 21,11 %, сіалових кислот — на 21,60 %, сероглікоїдів — на 37,20 %, гаптоглобіну — на 34,52 % та СРП — на 40,00 %.

Разом із тим зафіксовано прямі ознаки вираженішої гіперкоагуляції: менше на 10,58 %, ніж до операції, значення протромбінового часу, АЧТЧ — на 15,40 %. Концентрація фібриногену після операції підвищилася на 34,90 %. Активність антитромбіну III знизилася на 19,10 % порівняно з показником до хірургічного втручання і на 36,80 % — з величиною в осіб контрольної групи. Спостерігали ознаки існування мікротромбів, про що свідчить перевищення передопераційного рівня на 25,10 % концентрації у крові D-димерів та на 36,18 % — РФМК.

Ситуацію з розвитком гіперкоагуляційного стану після оперативного втручання було погіршено через подовження фібринолітичної активності на 29,30 % (таблиця).

### **Обговорення**

Загалом, порівняння результатів біохімічного обстеження пацієнтів із дегенеративними захворюваннями великих суглобів до та після тотального ендопротезування з показниками осіб контрольної групи (практично здорових людей) показало значні відхилення у хворих ще до операції. Фактично встановлений стан гіперкоагуляції досить помітної вираженості, що співпадає з інформацією інших дослідників, які в 39 із 406 пацієнтів із остеоартрозом великих суглобів виявили перед тотальним ендопротезуванням великих суглобів розвиток безсимптомного тромбозу глибоких вен. Автори відзначили кореляційні зв'язки із віком (відношення шансів (ВШ) = 1,067;  $p = 0,003$ ) і рівнем у крові D-димеру (ВШ = 1,331;  $p = 0,025$ ) [1].

Ми можемо припустити, що зазначені зміни виникали, оскільки в організмі хворих була достовірно підвищена активність запальних процесів, а активне запалення через систему загальних захисних реакцій, відображенням якої є, зокрема, підвищення вмісту фібриногену, активувало систему згортання крові. За джерелами літератури, у пацієнтів, які перенесли тотальне ендопротезування великих суглобів, фібриноген діє як білок гострої фази [18].

Виконання масивного ортопедичного втручання (тотального ендопротезування великих суглобів) завжди призводить до тимчасової активації запалення як захисного фактора. Імовірно, запальна реакція посилюється внаслідок операційного стресу, що відбивається підвищенням рівня кортизолу через 24 год після неї [19]. Оскільки між запаленням та ендокринною системою існує перехресний і двоспрямований зв'язок, логічно очікувати після втручання активацію обох систем. За інформацією А. Prete та співавт. [20] рівень кортизолу швидко підвищується після операції і нормалізується протягом 24–48 годин. У пацієнтів із дегенеративними захворюваннями великих суглобів це нашаровувалося на вже активовану систему згортання, що призводило до надмірного підсилення проявів її функціонування та збільшення ризиків гіперкоагуляційних ускладнень. Зокрема, Н. Wawa та співавт. [21] зазначили, що пацієнти з передопераційним діагнозом «гіперкоагуляція» мали вищий ризик післяопераційного ТГВ, який взагалі досить часто виникає після тотального ендопротезування великих суглобів. Так, із 750 пацієнтів із гонартрозом і подальшим тотальним ендопротезуванням великих суглобів

за результатами ультразвукової доплерографії глибоких вен обох нижніх кінцівок на 3-тю добу після операції ТГВ діагностовано у 176 пацієнтів, відсутність — у 574 [22].

Можна з великим ступенем вірогідності припускати, що лише суттєва протитромботична терапія утримувала обстежених пацієнтів після тотального ендопротезування великих суглобів від масового виникнення тромботичних станів. Водночас підвищення активності згортання є неоднаковим у різних осіб і якщо використовувати типову профілактичну та лікувальну терапію, можна викликати кровотечі та тромботичні ускладнення.

## Висновки

Біохімічні показники крові пацієнтів із остеоартрозом великих суглобів, яким згодом проведено тотальне ендопротезування, характеризувалися маніфестацією маркерів запального процесу, а також підвищенням показників згортальної системи крові на фоні пригнічення фібринолізу, що свідчить про тромбофілічну готовність групи пацієнтів ще до операції.

Проведення тотального ендопротезування великих суглобів призводило до подальшого підвищення рівня маркерів згортальної системи крові, ознак пригнічення фібринолітичної активності паралельно з активацією запальних процесів в організмі хворих.

Виявлено тісний зв'язок між вираженістю запальних процесів і розвитком тромбофілії в обстежених пацієнтів, яким проводили тотальне ендопротезування великих суглобів.

За результатами ретроспективного аналізу показників згортання/протизгортання крові та маркерів запалення найбільш інформативними в плані прогнозування розвитку тромбофілічних станів до операції є показники підвищення вмісту у крові С-реактивного протеїну на 82,88 %, тривалості фібринолітичної активності (на 63,00 %), вмісту фібриногену (на 60,32 %), Д-димеру (на 41,04 %), розчинних фібрин-мономерних комплексів (на 33,60 %), загальних глікопротеїнів (на 28,88 %) та гаптоглобіну (на 20,00 %), а також скорочення міжнародного нормованого відношення на 25,40 % та вмісту в крові антитромбіну III на 21,90 %.

Для попередження розвитку гіперкоагуляційних станів після операцій із тотального ендопротезування великих суглобів необхідно проводити моніторинг значущих показників системи згортання, а також маркерів запального процесу.

**Конфлікт інтересів.** Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

## Список літератури

1. Wu, J. X., Qing, J. H., Yao, Y., Chen, D. Y., & Jiang, Q. (2021). Performance of age-adjusted D-dimer values for predicting DVT before the knee and hip arthroplasty. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 16 (1). <https://doi.org/10.1186/s13018-020-02172-w>
2. Dai, X., Ding, W., Li, H., Xu, P., Huan, Z., Zhu, W., & Liu, J. (2020). Associations of Serum Lipids and Deep Venous Thrombosis Risk After Total Knee Arthroplasty in Patients With Primary Knee Osteoarthritis. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, 19 (1), 51–56. <https://doi.org/10.1177/1534734619868123>
3. Cheng, Y., Liu, J., Su, Y., Zhao, H., Zhao, Y., Wen, M., Lu, S., Zhang, W., & Wu, J. (2019). Clinical Impact of Coagulation and Fibrinolysis Markers for Predicting Postoperative Venous Thromboembolism in Total Joint Arthroplasty Patients. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 25, 107602961987745. <https://doi.org/10.1177/1076029619877458>
4. Dai, W.-L., Lin, Z.-M., Shi, Z.-J., & Wang, J. (2019b). Venous Thromboembolic Events after Total Knee Arthroplasty: Which Patients Are at a High Risk? *The Journal of Knee Surgery*, 33 (10), 947–957. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1688962>
5. Bala, A., Oladeji, K., & Amanatullah, D. F. (2021). Effect of Comorbidity Burden on the Risk of Venous Thromboembolic Events After Total Knee Arthroplasty. *Geriatric Orthopaedic Surgery & Rehabilitation*, 12, 215145932110439. <https://doi.org/10.1177/21514593211043998>
6. Hasegawa, M., Wada, H., Miyazaki, S., Yamaguchi, T., Wakabayashi, H., Fujimoto, N., Matsumoto, T., Ohishi, K., Sakaguchi, A., Yamada, N., Ito, M., Yamashita, Y., Katayama, N., Nakatani, K., & Sudo, A. (2018). The Evaluation of Fibrin-Related Markers for Diagnosing or Predicting Acute or Subclinical Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Major Orthopedic Surgery. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 24 (1), 107–114. <https://doi.org/10.1177/1076029616674824>
7. Refaai, M., Riley, P., Mardovina, T., & Bell, P. (2018). The Clinical Significance of Fibrin Monomers. *Thrombosis and Haemostasis*, 118 (11), 1856–1866. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1673684>
8. Yang, Y., Feng, G., Yan, J., Wu, L., Wang, F., Ding, D., Wang, H., & Jin, Q. (2022). Plasminogen activator inhibitor-1, thrombin-antithrombin, and prothrombin fragment F1+2 have higher diagnostic values than D-dimer for venous thromboembolism after TKA. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 28, 107602962210973. <https://doi.org/10.1177/10760296221097383>
9. Xue, C., Yao, Y., Lv, H., Cheng, L., & Jing, J. (2021). Efficacy and Safety of Postoperative Intravenous Tranexamic Acid in Total Knee Arthroplasty: A Prospective Randomized Controlled Study. *Orthopaedic Surgery*, 13 (8), 2227–2235. <https://doi.org/10.1111/os.13045>
10. Lundbeck, M., Krag, A. E., Christensen, T. D., & Hvas, A.-M. (2020). Thrombin generation, thrombin-antithrombin complex, and prothrombin fragment F1+2 as biomarkers for hypercoagulability in cancer patients. *Thrombosis Research*, 186, 80–85. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.12.018>
11. Zhou, K., Zhang, J., Zheng, Z.-R., Zhou, Y.-Z., Zhou, X., Wang, L.-D., Suo, B., Jiang, X.-F., Liu, P.-J., & Wang, D.-H. (2020). Diagnostic and Prognostic Value of TAT, PIC, TM, and t-PAIC in Malignant Tumor Patients With Venous Thrombosis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 26, 107602962097104. <https://doi.org/10.1177/1076029620971041>
12. Xiong, X., & Cheng, B. (2023). Preoperative risk factors for deep vein thrombosis in knee osteoarthritis patients undergoing total knee arthroplasty. *Journal of Orthopaedic Science*, 28 (1), 180-187. <https://doi.org/10.1016/j.jos.2021.09.016>

13. Levi, M., & van der Poll, T. (2010). Inflammation and coagulation. *Critical Care Medicine*, 38, (Suppl. 2), S26—S34. <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e3181c98d21>
14. Key, N., Makris, M., O'Shaughnessy, D., & Lillicrap, D. (2009). *Practical Hemostasis and Thrombosis*. Wiley. ISBN 9781405130301. [https://books.google.com.ua/books?id=W8TpcLZHPywC&hl=ru&source=gbs\\_book\\_other\\_versions](https://books.google.com.ua/books?id=W8TpcLZHPywC&hl=ru&source=gbs_book_other_versions)
15. Talib, V. H. (2020). *Practical Textbook of Laboratory Medicine Second Edition*. New Delhi: CBS Publishers and Distributors Pvt Ltd.
16. Morozenko D. V., & Leontieva F. S (2016). Research Methods Markers Of Connective Tissue Metabolism In Modern Clinical And Experimental Medicine. *Young Scientist*, 2 (29), 168–172. Retrieved from [http://nbuv.gov.ua/UJRN/molv\\_2016\\_2\\_43](http://nbuv.gov.ua/UJRN/molv_2016_2_43). (in Ukrainian).
17. Walters, S. J., Campbell, M. J., & Machin, D. (2021). *Medical Statistics: A Textbook for the Health Sciences* (5th Ed.). Wiley-Blackwellm. Retrieved from <https://www.wiley.com/en-us/Medical+Statistics%3A+A+Textbook+for+the+Health+Sciences%2C+5th+Edition-p-9781119423645>.
18. Burbul, M., Tomaszewski, D., Rogalska, A., Gawroński, K., Literacki, S., & Waśko, M. (2021). Thrombotic activation before and after total hip arthroplasty. A prospective cohort study. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 22 (1). <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04566-1>
19. Poredos, P., Poredos, P., Jezovnik, M. K., Mavric, A., Leben, L., Mijovski, M. B., Maia, P., Haddad, S., & Fareed, J. (2021). Time Course of Inflammatory and Procoagulant Markers in the Early Period After Total Hip Replacement. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 27, 107602962098594. <https://doi.org/10.1177/1076029620985941>
20. Prete, A., Yan, Q., Al-Tarrach, K., Akturk, H. K., Prokop, L. J., Alahdab, F., Foster, M. A., Lord, J. M., Karavitaki, N., Wass, J. A., Murad, M. H., Arlt, W., & Bancos, I. (2018). The cortisol stress response induced by surgery: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Endocrinology*, 89 (5), 554–567. <https://doi.org/10.1111/cen.13820>
21. Bawa, H., Weick, J. W., Dirschl, D. R., & Luu, H. H. (2018). Trends in Deep Vein Thrombosis Prophylaxis and Deep Vein Thrombosis Rates After Total Hip and Knee Arthroplasty. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 26 (19), 698–705. <https://doi.org/10.5435/jaaos-d-17-00235>
22. Xiaoyu, D., Kai, C., Zhihui, H., Huan, L., Naidong, Z., & Wenge, D. (2020). Predictive value of preoperative erythrocyte electrophoresis exponent for acute deep vein thrombosis after total knee arthroplasty in patients with knee osteoarthritis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 15 (1), 496–503. <https://doi.org/10.1186/s13018-020-02020-x>

Стаття надійшла до редакції 27.11.2023

## CHANGES IN INDICATORS OF THE COAGULATION SYSTEM AND MARKERS OF INFLAMMATION IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH DEGENERATIVE DISEASES OF LARGE JOINTS IN THE CASE OF TOTAL ARTHROPLASTY

V. A. Filipenko <sup>1</sup>, S. Ye. Bondarenko <sup>1</sup>, F. S. Leontyeva <sup>1</sup>, V. O. Tuliakov <sup>1</sup>, O. V. Vysotskyi <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv

<sup>2</sup> Kherson Regional Clinical Hospital. Ukraine

✉ Volodymyr Filipenko, MD, Prof. in Orthopaedics and Traumatology: [filipenko1957@gmail.com](mailto:filipenko1957@gmail.com)

✉ Stanislav Bondarenko, Doctor of Traumatology and Orthopaedics: [bondarenke@gmail.com](mailto:bondarenke@gmail.com)

✉ Frieda Leontyeva, PhD in Biol. Sci: [alwisia@i.ua](mailto:alwisia@i.ua)

✉ Vladyslav Tuliakov, DSci in Pharmacy: [tulakov1967v@gmail.com](mailto:tulakov1967v@gmail.com)

✉ Oleksandr Vysotskyi, MD: [vavkherson@gmail.com](mailto:vavkherson@gmail.com)