

20. Soop M., Carlson G.L., Hopkinson J. et al. Randomized clinical trial of the effects of immediate enteral nutrition on metabolic responses to major colorectal surgery in an enhanced recovery protocol. *Br. J. Surg.*, 2004, vol. 91, pp. 1138-1145.
21. Tomoko S. Kato, Faisal H. Cheema, Jonathan Yang et al. Preoperative serum albumin levels predict 1-year postoperative survival of patients undergoing heart transplantation, *Circulation: Heart Failure*, 2013, vol. 6, pp. 785-791.
22. Wolfe R.R., Allsop J.R., Burke J.F. Glucose metabolism in man: responses to intravenous glucose infusion. *Metabolism*, 1979, vol. 28, pp. 210-220.
23. Yuill K.A., Richardson R.A., Davidson H.I. The administration of an oral carbohydrate-containing fluid prior to major elective upper-gastrointestinal surgery preserves skeletal muscle mass postoperatively – a randomised clinical trial. *Clin. Nutr.*, 2005, vol. 24, pp. 32-37.

## ЭФФЕКТЫ ТРАНЕКСАМОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ РАСШИРЕННЫХ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА ТАЗОБЕДРЕННОМ СУСТАВЕ

Т. А. Жирова<sup>1</sup>, Э. Б. Макарова<sup>1</sup>, В. А. Руднов<sup>2</sup>

## EFFECTS OF TRANEXAMIC ACID IN THE WIDE RECONSTRUCTIVE SURGERY ON HIP JOINT

T. A. Zhirova<sup>1</sup>, E. B. Makarova<sup>1</sup>, V. A. Rudnov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Уральский НИИ травматологии и ортопедии им. В. Д. Чаклина» МЗ РФ, г. Екатеринбург

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Екатеринбург

<sup>1</sup>V. D. Chaklin Ural Research Institute of Traumatology and orthopedics, Yekaterinburg, RF

<sup>2</sup>Ural State Medical University, Yekaterinburg, RF

Расширенные операции на тазобедренном суставе сопровождаются кровопотерей, местной и системной воспалительной реакцией. Транексамовую кислоту широко используют в хирургии для консервативного гемостаза, известно также о ее противовоспалительном эффекте.

Цель работы: обосновать режим дозирования транексамовой кислоты с позиции минимизации кровопотери и воспалительной реакции.

Материал и методы: 32 пациента контрольной группы получали стандартную терапию транексамовой кислотой 20 мг/кг внутривенно дважды: за 30 мин до операции и через 6 ч от момента первого введения; в основной группе (29 человек) стандартную схему дополняли интраоперационным ее введением – 10 мг · кг<sup>-1</sup> · ч<sup>-1</sup>.

Результаты. Объем интраоперационной, дренажной, общей и расчетной периоперационной кровопотери статистически и клинически значимо не различался между группами. Уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов был существенно выше в дренажной крови, чем в периферической ( $p < 0,001$ ). Концентрация растворимых рецепторов к ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  была статистически и клинически значимо выше в контрольной группе по сравнению с основной на большинстве этапов исследования ( $p < 0,05$ ).

Заключение. Транексамовая кислота обладает зависимым от дозы противовоспалительным эффектом.

**Ключевые слова:** транексамовая кислота, эндопротезирование тазобедренного сустава, локальная воспалительная реакция, системная воспалительная реакция, цитокины, кровопотеря.

The wide surgery on hip joint is followed by the blood loss, local and systematic inflammatory response. Tranexamic acid is widely used in surgery for conservative homeostasis and its anti-inflammatory effect is also well known.

The purpose: to justify the dosing regimen of tranexamic acid from the position of minimum blood loss and inflammatory response.

Materials and methods: 32 patients from the control group received standard therapy with tranexamic acid at the dose of 20 mg/kg intravenously twice a day: 30 minutes prior to the surgery and in 6 hours since the 1st administration; in the main group (29 patients) the standard regimen was supplemented by intra-operative administration – 10 mg per kg<sup>-1</sup> · h<sup>-1</sup>.

Results. The volume of the intra-surgery, drainage, general and estimated peri-operative blood loss was not statistically different between two groups. The level of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines was

higher in the drainage blood compared to the peripheral one ( $p < 0.001$ ). The concentration of soluble receptors to IL-6 and FNO- $\alpha$  was statistically and clinically confidently higher in the control group compared to the main one at the majority stages of the study ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** Tranexamic acid possesses anti-inflammatory action regardless of the dose.

**Key words:** tranexamic acid, endoprosthesis of the hip joint, local inflammatory reaction, system inflammatory reaction, cytokines, loss of blood.

Расширенные реконструктивные вмешательства на тазобедренном суставе отличаются повышенной травматичностью, кровопотерей и сопровождаются локальной и системной воспалительной реакцией. К таким операциям можно отнести ревизионное эндопротезирование или первичное эндопротезирование при посттравматическом и диспластическом коксартрозе, когда дополнительно выполняют костную пластику дна вертлужной впадины, а доступ сопровождается иссечением рубцовых тканей от предыдущих операций.

Транексамовую кислоту широко используют в хирургии как средство консервативного гемостаза, известно также о ее противовоспалительном эффекте [11, 15]. Следует отметить, что в процессе реализации ответа на хирургическую травму и стресс изменения в системе гемостаза имеют общий с системной воспалительной реакцией патогенез, а транексамовая кислота через торможение фибринолиза опосредует одновременно как гемостатический, так и противовоспалительный эффект [6, 11].

Профилактическое введение транексамовой кислоты при ортопедических вмешательствах позволяет существенно уменьшить объем как интраоперационной, так и дренажной кровопотери и сократить потребность в переливании донорской крови [9, 15, 13]. На сегодняшний день нет единого мнения о дозах и оптимальных режимах введения транексамовой кислоты, а вопрос о целесообразности применения высоких доз остается открытым для обсуждения, в том числе из-за опасения дополнительного риска тромбообразования [9, 10, 12, 15]. Наряду с этим, в литературе существует достаточно исследований, подтверждающих безопасность ее применения на фоне стандартной профилактики антикоагулянтами [9, 12].

В то время как схемы консервативного гемостаза являются предметом широкого обсуждения, данные об эффективности транексамовой кислоты в отношении минимизации локальной и системной воспалительной реакции крайне скудны. В литературе встречаются единичные работы, в которых при сравнении динамики концентрации ряда провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, а также С-реактивного протеина в образцах дренажной и периферической крови сообщается о выраженном преобладании локального воспаления перед системной воспалительной реакцией при операциях эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов [4, 5]. Тем не менее работ

по изучению противовоспалительного эффекта транексамовой кислоты в ортопедической хирургии не найдено, а вопрос этот считается недостаточно изученным [14]. Обнаружено только два исследования, демонстрирующих противовоспалительное действие транексамовой кислоты, но относящихся к кардиохирургическим операциям, при этом в одном из них представлены данные о преимуществах ее дополнительного введения в отношении минимизации воспалительного ответа [7, 8].

Таким образом, вопрос о схемах и режимах дозирования транексамовой кислоты при расширенных ортопедических вмешательствах представляется актуальным, а особенности течения локальной и системной воспалительной реакции в условиях фармакологического гемостаза недостаточно изученными.

Цель исследования: обоснование режима дозирования транексамовой кислоты при расширенных реконструктивных операциях на тазобедренном суставе с позиции минимизации кровопотери и воспалительной реакции.

## Материал и методы

Нулевая гипотеза основана на предположении, что:

1) дополнительное интраоперационное введение транексамовой кислоты не влияет на объем кровопотери при расширенных реконструктивных вмешательствах на тазобедренном суставе;

2) течение локальной и системной воспалительной реакции не зависит от дозы и режима введения транексамовой кислоты.

Объектом проспективного стратифицированного исследования стали пациенты (61 человек), которым было выполнено первичное эндопротезирование тазобедренного сустава (ЭТС) в расширенном объеме или ревизионное эндопротезирование. Работа проведена в ФГБУ «Уральский НИИ травматологии и ортопедии им. В. Д. Чаклина» Минздрава России, одобрена локальным этическим комитетом, у всех пациентов получено добровольное информированное согласие на участие в научной программе.

Пациенты распределены по группам методом минимизации, при этом стратификацию по факторам риска выполняли до включения каждого следующего пациента в ту или иную группу исследования. Критерии включения: возраст старше 18 лет; этиология основного заболевания – диспластиче-

ский или посттравматический коксартроз либо нестабильность компонентов ранее установленного эндопротеза; отсутствие противопоказаний для введения транексамовой кислоты. Критерии исключения: беременные и кормящие грудью женщины; прием антикоагулянтов в течение 7 дней до операции; системные заболевания соединительной ткани; онкологическая патология; декомпенсированная органная дисфункция. Пациентов наблюдали до выписки из стационара, средняя длительность наблюдения составила 14 дней.

В зависимости от схемы введения транексамовой кислоты пациенты разделены на две группы: основную и контрольную. Схема консервативного гемостаза: в основной группе транексамовую кислоту (Транексам®) вводили за 20–30 мин до начала операции в дозе 20 мг/кг внутривенно, в разведении на 100–250 мл физиологического раствора. Далее продолжали инфузию через шприцевой дозатор из расчета  $10 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ , начиная с хирургического разреза и заканчивая введением на этапе ушивания раны. Медиана (Me) интраоперационной скорости составила 8,5 мг/кг в 1 ч с интерквартильной шириной (Q1; Q3) от 7,5 до 10 мг  $\cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ . Последнюю инфузию 20 мг/кг осуществляли через 6 ч от окончания интраоперационного введения. В контрольной группе использовали стандартную схему фармакологического гемостаза. Транексамовую кислоту (20 мг/кг) вводили внутривенно дважды в разведении на 100–250 мл 0,9% NaCl: за 20–30 мин до операции и через 6 ч от первого введения.

Сопутствующая терапия: все пациенты получали стандартную медикаментозную профилактику тромбоэмболий эноксапаринумом натрия (Клексан®) 40 мг подкожно один раз в сутки, начинали ее за 12 ч до операции и продолжали до выписки из стационара.

По основным факторам, влияющим на результаты и исход лечения, пациенты статистически значимо не отличались в исследуемых группах. Данные представлены в табл.

Критерии оценки эффективности: объем кровопотери и динамика концентрации цитокинов в сыворотке дренажной и периферической крови.

Объем наружной интраоперационной кровопотери определяли с помощью гравиметрического метода. В послеоперационном периоде учитывали количество крови, излившейся по дренажам в течение операционных суток. Общую кровопотерю подсчитывали суммируя интраоперационные и дренажные потери. Объем истинной периоперационной кровопотери с учетом скрытых потерь рассчитывали по уровню экстравазального гемоглобина на 3-и сут после операции по методу S. B. Nadler's et al. [13].

Концентрацию цитокинов определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа: для оценки локального воспаления – в сыворотке дренажной крови сразу после вмешательства, через 6 ч и на 1-е сут после операции; для оценки системной воспалительной реакции – в сыворотке периферической крови исходно перед операцией, сразу после операции, через 6 ч, на 1, 3, 7 и 14-е послеоперационные сутки. Критериями для определения степени выраженности системной воспалительной реакции стали индивидуальный индекс реактивности для каждого из цитокинов и интегральный показатель уровня реактивности, рассчитанные по методике, разработанной в лаборатории системного воспаления Института иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН [1].

Статистический анализ данных выполняли с помощью лицензионных копий программ Biostat для IBM PC и AnalystSoft Ink., StatPlus – программа статистического анализа. Версия 2009.

Таблица

Основная характеристика пациентов

Критерий	Основная группа	Контрольная группа	<i>p</i>
Возраст*	51 (10)	52 (11)	0,679
Пол	Мужской	10	0,392
	Женский	19	
Класс ASA	I/II	3/19	1,0
	III	7	
Вид анестезии	КСЭА	11	1,0
	ТВА с ИВЛ	18	
Вид ЭТС	Первичное	24	1,0
	Ревизионное	5	
Вид импланта	Цементный/гибридный	3	1,0
	Бесцементный	26	
Длительность операции**	115 (86; 150)	113 (90; 130)	0,857

Примечание: \* – указано среднее значение (стандартное отклонение); \*\* – указана Me (Q1; Q3). КСЭА – комбинированная спинально-эпидуральная анестезия; ТВА с ИВЛ – тотальная внутривенная анестезия с искусственной вентиляцией легких.

(см. [www.analystsoft.com/ru](http://www.analystsoft.com/ru)). Нормальность распределения определяли с помощью тестов Колмогорова – Смирнова – Лиллифорса, Шапиро – Уилка и Д'Агостино. Количественные данные описывали с помощью среднего ( $m$ ) и стандартного отклонения ( $CO$ ) для величин, имеющих нормальное распределение и медианы ( $Me$ ) и межквартильного размаха ( $Q1; Q3$ ) в случаях, когда выборка не отвечала условиям нормальности. Для сравнения двух независимых выборок использовали критерий Манна – Уитни в случаях, когда данные не отвечали условиям нормальности, либо Стьюдента при нормальном распределении. Для сравнения долей применяли двусторонний вариант точного критерия Фишера. В случаях известных ограничений на использование критерия Фишера проводили преобразование таблиц сопряженности. Нулевую гипотезу отвергали при величине  $p \leq 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Объем общей наружной кровопотери статистически значимо не отличался в исследуемых группах, ее медиана ( $Q1; Q3$ ) составила 900 мл (600; 1 275) в основной и 825 мл (600; 1 000) в контрольной группе. При этом объем интраоперационной кровопотери так же, как и количество крови, излившейся по дренажам, статистически и клинически значимо не отличался между группами. Медиана интраоперационной кровопотери составила 600 мл (325; 875) и 500 мл (350; 700) в основной и контрольной группах соответственно. После операции медиана дренажных потерь была одинаковой в группах сравнения – 250 мл, с интерквартильным размахом от 200 до 350 мл в основной и от 200 до 400 мл в контрольной группе.

Наибольший интерес представляет определение общей периоперационной кровопотери, так как учесть скрытые потери в мягкие ткани в течение операционных и ближайших после вмешательства суток на фоне инфузионно-трансфузионной терапии не представляется возможным. Считается, что к 3–5-м сут после операции объем циркулирующей крови достигает предоперационных значений, а уровень экстравазального гемоглобина позволяет достаточно точно рассчитать истинный объем периоперационной кровопотери [3, 16]. Как правило, именно в эти сроки у большинства пациентов отмечается минимальный уровень гемоглобина. Учитывая, что антифибринолитическая активность транексамовой кислоты сохраняется в плазме до 7–8 ч, а в тканях до 17 ч, можно ожидать меньшую периоперационную кровопотерю в основной группе, где дополнительное введение препарата сочеталось с более поздним назначением последней дозы. Однако статистически значимых отличий в объеме общей периоперационной кровопотери в исследуемых группах не выявлено. Более того, медиана ее

значения оказалась одинаковой – 1 380 мл, отличаясь только интерквартильной шириной, которая в основной группе была зарегистрирована в пределах от 1 040 до 1 760 мл, в контрольной – от 1 230 до 1 570 мл. Данные представлены на рис. 1.

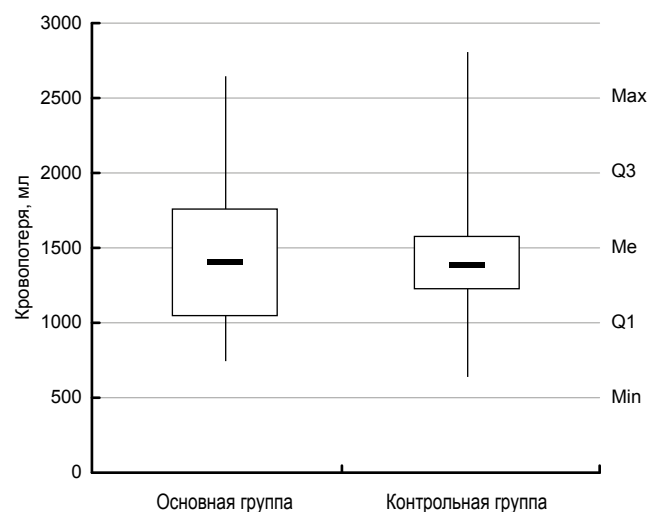


Рис. 1. Объем периоперационной кровопотери

Таким образом, дополнительное интраоперационное введение транексамовой кислоты в сочетании с более поздним назначением последней дозы препарата не сопровождается клинически и статистически значимым снижением кровопотери. Вероятно, это связано с наступлением эффекта «плато», когда зависящая от дозы кривая достигает максимального значения и дальнейшее введение препарата с целью уменьшения кровопотери представляется нецелесообразным.

Для оценки локальной и системной воспалительной реакции определили концентрации следующих провоспалительных цитокинов: интерлейкина-6 (IL-6), фактора некроза опухолей- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкина-8 (IL-8); противовоспалительного цитокина – интерлейкина-10 (IL-10), а также растворимых рецепторов к IL-6 и фактору некроза опухолей первого типа: sIL6-R и sTNF-R1.

Хорошо известно, что цитокины опосредуют межклеточное взаимодействие преимущественно локального характера через высокоспецифичные мембранные рецепторы клеток. Растворимый рецептор представляет собой отщепленный от мембранного рецептора и свободно циркулирующий высокоаффинный локус. Связываясь со специфичными цитокинами, растворимые рецепторы препятствуют их попаданию в интактные клетки-мишени как в зоне локального воспаления, ограничивая зону повреждения, так и нейтрализуя вышедшие в системный кровоток цитокины, предупреждая поражение отдаленных органов и развитие системного воспаления. Синтез, секреция и элиминация цитокинов являются краткосрочным процессом, обусловленным наличием патологического очага или стресс-фактора, поэтому концентрация цитокинов

в сыворотке периферической крови здоровых людей крайне низка либо не определяется вовсе [1, 2].

В обеих группах концентрация цитокинов в дренажной крови была существенно выше, чем определенная в периферической крови. Так, максимальный уровень IL-6 зарегистрирован на 1-е сут после операции, при этом в основной группе он был в 16 раз, а в контрольной группе – в 20 раз выше в дренажной крови, чем в периферической, и составил: 638 пг/мл (454; 953) против 40 пг/мл (12,8; 87) в основной и 656 пг/мл (576; 1 063) против 33 пг/мл (19,2; 71,4) в контрольной группе.

Медиана сывороточной концентрации TNF-α в системном кровотоке у пациентов обеих групп была меньше порогового уровня, детектируемого тест-системой, в то время как в дренажной крови максимальный уровень этого цитокина был определен через 6 ч после операции и составил в основной группе 7,5 пг/мл (3,8; 23,2), а в контрольной – 20,7 пг/мл (5,5; 45,3).

В основной группе концентрация IL-8 в дренажной крови на 1-е сут после операции более чем в 1 000 раз превысила таковую в периферической крови и составила 2 824 пг/мл (1 683; 3 212) против 2,7 пг/мл (0; 8,4). В контрольной группе соответствующие показатели были определены на уровне 2 975 пг/мл (1 460; 3 960) и 8,3 пг/мл (0; 31,6).

Медиана (Q1; Q3) концентрации противовоспалительного IL-10 на 1-е сут после операции была минимальной в сыворотке периферической крови больных контрольной группы – 1,6 пг/мл (0,05; 7,1), а в основной группе и вовсе оказалась ниже порога выявляемости – 0 (0; 4,3) пг/мл. В это же время в дренажной крови концентрация IL-10 составила 58,2 пг/мл (25,8; 110) и 66,4 пг/мл (25,5; 106) в основной и контрольной группах соответственно.

В качестве иллюстрации на рис. 2 представлена динамика концентрации IL-6 в дренажной и периферической крови.

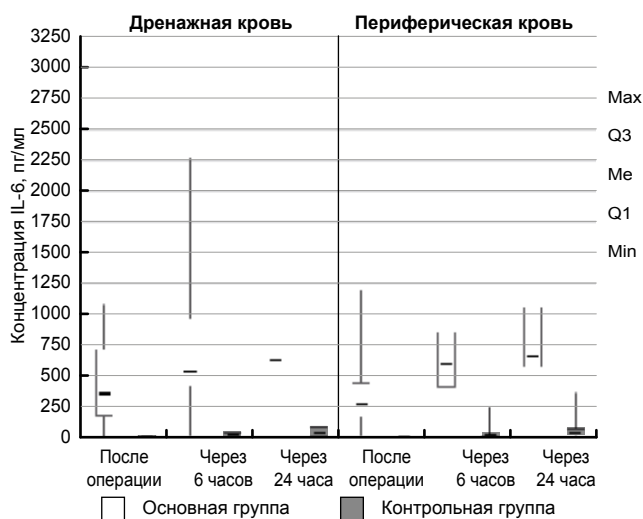


Рис. 2. Динамика концентрации IL-6 в дренажной и периферической крови

Полученные данные свидетельствуют об эффективном ограничении воспаления преимущественно в зоне операции. Так, медианы максимальных концентраций цитокинов периферической крови не превышали предельно допустимые значения для IL-6 более чем в 8 раз, для IL-8 – в 1,4, а для IL-10 – в 1,3 раза, что соответствовало I уровню индекса реактивности. При этом медианы наибольших значений TNF-α за все время наблюдения не превысили допустимых норм и соответствовали нулевому индексу реактивности. Таким образом, интегральный показатель реактивности не превосходил маргинального, который характерен для протективной воспалительной реакции в ответ на локальное повреждение, и практически исключает риск развития острого системного воспаления.

Следует отметить, что на всех этапах исследования концентрация IL-6 и TNF-α как в периферической, так и в дренажной крови статистически значимо не отличалась в исследуемых группах, однако периферические концентрации IL-8 и IL-10, определенные на 14-е сут после операции, были статистически значимо выше в контрольной группе по сравнению с основной. При этом уровень IL-8 в контрольной группе превышал допустимое для периферической крови значение и составил 11,2 пг/мл (4,2; 16) против 2 пг/мл (0; 9,7) в основной группе. Это может свидетельствовать о зависимости от дозы противовоспалительного действия транексамовой кислоты, более эффективном ограничении зоны локального повреждения и быстрейшей регрессии системной воспалительной реакции в основной группе по сравнению с контрольной.

Подтверждением этому может служить динамика концентраций растворимых рецепторов к IL-6 и TNF-α. Хорошо известно, что экспрессия рецепторов на мембранах клеток и их растворимых форм опережает синтез аффинных к ним цитокинов, что позволяет своевременно ограничить воспалительный процесс в зоне повреждения. Чем сильнее характер повреждения, тем больше синтезируется растворимых рецепторов, тем интенсивнее они вовлекаются в зону локального воспаления, а циркулируя в сосудистом русле, являются своего рода «ловушками» избыточно продуцируемых цитокинов.

Концентрации sIL6-R и sTNF-R1, в отличие от соответствующих цитокинов, существенно не отличались между образцами дренажной и периферической крови. Сразу после операции уровень sIL6-R снижался, что связано с его вовлечением в область повреждения, а также с нейтрализацией IL-6, вышедшего из области альтерации и свободного циркулирующего в сосудистом русле. При этом концентрация sIL6-R в сыворотке периферической крови была статистически значимо выше в контрольной группе по сравнению с основной сразу после операции, через 6 ч, на 1, 3 и 14-е сут после операции, а в дренажной крови – через 6 ч после операции.

Динамика sIL6-R в периферической крови представлена на рис. 3.

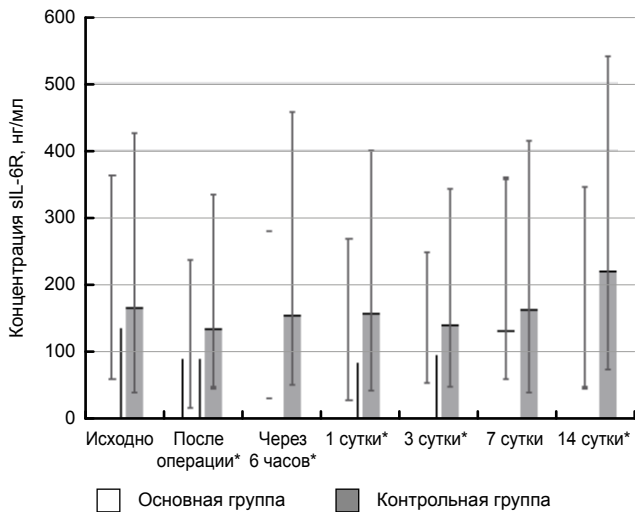


Рис. 3. Динамика концентрации растворимого рецептора к IL-6 в периферической крови  
Здесь и на рис. 4–5 \* – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ )

Полученные данные свидетельствуют о лучшем ограничении зоны локального повреждения и менее выраженной системной воспалительной реакции у пациентов основной группы на фоне дополнительного интраоперационного введения транексамовой кислоты и увеличения ее общей суточной дозы.

Следует отметить, что исходная концентрация sTNF-R1 в сыворотке периферической крови была статистически значимо выше у пациентов контрольной группы и превышала характерные для здоровых добровольцев значения [2]. Предоперационные показатели sTNF-R1 в контрольной группе составили 13,2 нг/мл (7,1; 43,8) против 4,4 нг/мл (3; 7,8) у пациентов основной группы. После операции концентрация рецептора несколько снижалась, что связано с вовлечением в процесс ограничения воспаления и не отличалась значительно в исследуемых группах. Но уже через 6 ч после операции уровень sTNF-R1 в контрольной группе резко, более чем в 2,5 раза, возрастал, в то время как его концентрация в основной группе практически не изменялась. Несмотря на исходные отличия, это может свидетельствовать о более высоком общем уровне реактивности в ответ на расширенное вмешательство в контрольной группе по сравнению с основной, свидетельствовать о протективном, дозозависимом эффекте транексамовой кислоты. Данные представлены на рис. 4.

В дальнейшем концентрация растворимого рецептора к TNF- $\alpha$  в основной группе практически не изменялась, в то время как в контрольной динамике этого показателя носила разнонаправленный характер, при этом медиана ее значений оставалась повышенной на всех этапах исследования и стати-

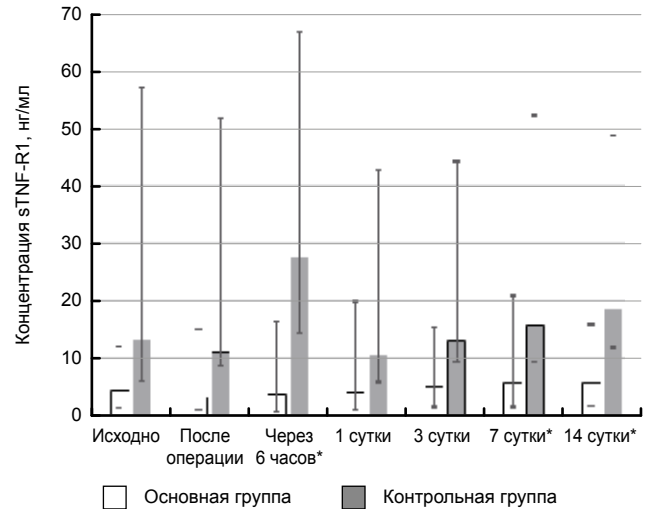


Рис. 4. Динамика концентрации растворимого рецептора к TNF- $\alpha$  в периферической крови

стически значимо отличалась от стабильных концентраций sTNF-R1, зарегистрированных в основной группе.

В образцах дренажной крови на всех этапах исследования концентрации sTNF-R1 были в 2,8–3,4 раза выше в контрольной группе по сравнению с основной, что подтверждает более выраженный характер воспаления в зоне операции у пациентов контрольной группы и может свидетельствовать о протективном действии транексамовой кислоты в отношении ограничения локальной воспалительной реакции в основной группе. Данные проиллюстрированы на рис. 5.

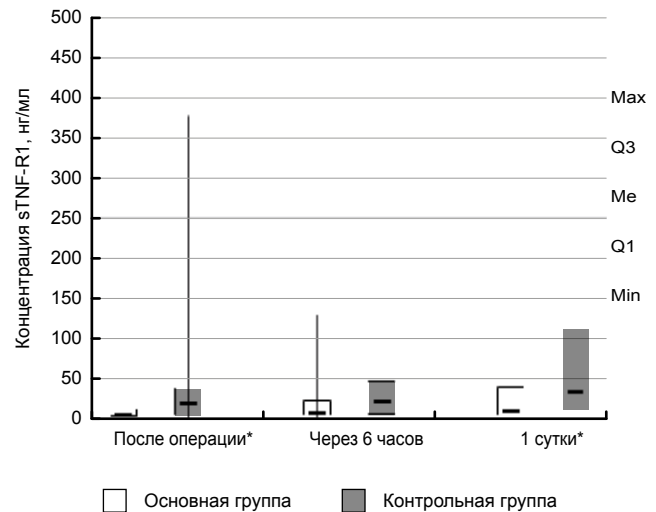


Рис. 5. Динамика концентрации растворимого рецептора к TNF- $\alpha$  в дренажной крови

## Выводы

1. Дополнительное интраоперационное введение транексамовой кислоты не приводит к уменьшению периоперационной кровопотери. Доза 20 мг/кг, введенная дважды, до и после операции,

является достаточной для обеспечения эффективного фармакологического гемостаза.

2. Транексамовая кислота обладает зависимым от дозы противовоспалительным эффектом, который выражается в протективном воздействии на зону локального воспаления и приводит к минимизации системной воспалительной реакции в ответ на операционную травму и ее быстрому регрессу.

Таким образом, представляется целесообразным использовать при расширенных реконструктивных вмешательствах на тазобедренном суставе схему с дополнительным интраоперационным введением транексамовой кислоты в дозе 10 мг/кг, что обеспечивает эффективный консервативный гемостаз и позволяет минимизировать проявления системной воспалительной реакции.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Авторы не получали спонсорской поддержки и гонораров при написании данной статьи, а материалы статьи не использовались для чтения лекций в интересах фирм-производителей лекарственных препаратов.

### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «Уральский НИИ травматологии и ортопедии им. В. Д. Чаклина» Минздрава России.  
620114, г. Екатеринбург, пер. Банковский, д. 7.  
Тел./факс: 8 (343) 371-26-01, 8 (343) 371-17-23.

#### **Жирова Татьяна Александровна**

кандидат медицинских наук, заведующая отделением анестезиологии-реанимации, начальник отдела анестезиологии и реаниматологии.  
E-mail: zhirova.t@isnet.ru

#### **Макарова Эмилия Борисовна**

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник клиничко-биохимической лаборатории.

#### **Руднов Владимир Александрович**

ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии.  
620028, г. Екатеринбург, ул. Ретина, д. 3.  
Тел./факс: 8 (343) 214-86-71, 8 (343) 371-64-00.  
E-mail: usma@usma.ru

### Литература

1. Гусев Е. Ю., Юрченко Л. Н., Черешнев В. А. и др. Методология изучения системного воспаления // Цитокины и воспаление. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 15–23.
2. Прохоренко Т. С., Саприна Т. В., Лазаренко Ф. Э. и др. Система фактора некроза опухолей- $\alpha$  в патогенезе аутоиммунного сахарного диабета // Бюллетень сиб. мед. – 2011. – № 1. – С. 64–69.
3. Шевченко Ю. Л., Стойко Ю. М., Замятин М. Н. и др. Кровосберегающий эффект транексамовой кислоты при эндопротезировании коленного сустава // Общ. реаниматология. – 2008. – Т. IV, № 6. – С. 1–4.
4. Bastian D., Tamburstuen M. V., Lyngstadaas S. P. et al. Systemic and local cytokine kinetics after total hip replacement surgery // Eur. Surg. Res. – 2008. – Vol. 41, № 4. – P. 334–340.
5. Clementsen T., Krohn C. D., Reikeras O. Systemic and local cytokine patterns during total hip surgery // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 2006. – Vol. 66, № 6. – P. 535–542.
6. Haghes S. F., Hendricks B. D., Edwards D. R. et al. Lower limb orthopaedic surgery results in changes to coagulation and non-specific inflammatory biomarkers, including selective clinical outcome measures // Eur. J. Med. Res. – 2013. – Vol. 18. – P. 40. <http://www.eurjmedres.com/content/18/1/40>
7. Jimenez J. J., Iribarren J. L., Lorente L. et al. Safety and effectiveness of two treatment regimes with tranexamic acid to minimize inflammatory response in elective cardiopulmonary bypass patients: a randomized double-blind, dose-dependent, phase IV clinical trial // J. Cardiothoracic Surg. – 2011. – Vol. 6. – P. 138. <http://www.cardiothoracicsurgery.org/content/6/1/138>
8. Jimenez J. J., Iribarren J. L., Lorente L. et al. Tranexamic acid attenuates inflammatory response in cardiopulmonary bypass surgery through blockade
9. Ker K., Edwards P., Perel P. et al. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis // BMJ. – 2012. – Vol. 344. – e3054–e3067. doi: 10.1136/bmj.e3054
10. Ker K., Prieto-Merino D., Roberts I. Systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of tranexamic acid on surgical blood loss // Br. J. Surg. – 2013. – Vol. 100, № 10. – P. 1271–1279.
11. Levy J. H. Anti-inflammatory strategies and hemostatic agents: old drugs, new ideas // Hematol. Oncol. Clin. North. Am. – 2007. – Vol. 21, № 1. – P. 89–101.
12. Li Z. J., Fu X., Xing D. et al. Is tranexamic acid effective and safe in spinal surgery? A meta-analysis of randomized controlled trials // Eur. Spine J. – 2013. – Vol. 22. – P. 1950–1957.
13. Nadler S. B., Hidalgo J. H., Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults // Surgery. – 1962. – Vol. 51, № 2. – P. 224–232.
14. Ng W. C., Jerath A., Wasowicz M. Tranexamic acid: a clinical review // Anaesthesiology Intensive Therapy. – 2015. – Vol. 47, № 4. – P. 339–350.
15. Poeran J., Rasul R., Suzuki S. et al. Tranexamic acid use and postoperative outcomes in patients undergoing total hip or knee arthroplasty in the United States: retrospective analysis of effectiveness and safety // BMJ. – 2014. – Vol. 349. – g4829-g4839. doi: 10.1136/bmj.g4829.
16. Vel R., Udupi B. P., Prakash M. V. et al. Effect of low dose tranexamic acid on intra-operative blood loss in neurosurgical patients // Saudi. J. Anaesth. – 2015. – Vol. 9, № 1. – P. 42–48.

### References

1. Gusev E.Yu., Yurchenko L.N., Chereshev V.A. et al. Studying methods of system inflammation. *Tsitokiny i Vospaleniye*, 2008, vol. 7, no. 1, pp. 15-23. (In Russ.)
2. Prokhorenko T.S., Saprina T.V., Lazarenko F.E. et al. System of  $\alpha$ -tumor necrosis factor in pathogenesis of autoimmune diabetes. *Bulleten' Sib. Med.*, 2011, no. 1, pp. 64-69. (In Russ.)
3. Shevchenko Yu.L., Stoyko Yu.M., Zamyatin M.N. et al. Blood saving effect of tranexamic acid in knee joint prosthetic repair. *Obsch. Reanimatologiya*, 2008, vol. 12, no. 6, pp. 1-4. (In Russ.)
4. Bastian D., Tamburstuen M.V., Lyngstadaas S.P. et al. Systemic and local cytokine kinetics after total hip replacement surgery. *Eur. Surg. Res.*, 2008, vol. 41, no. 4, pp. 334-340.
5. Clementsen T., Krohn C.D., Reikeras O. Systemic and local cytokine patterns dur-



- ing total hip surgery. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 2006, vol. 66, no. 6, pp. 535-542.
6. Hagh S.F., Hendricks B.D., Edwards D.R. et al. Lower limb orthopaedic surgery results in changes to coagulation and non-specific inflammatory biomarkers, including selective clinical outcome measures. *Eur. J. Med. Res.*, 2013, vol. 18, pp. 40. <http://www.eurjmedres.com/content/18/1/40>
  7. Jimenez J.J., Iribarren J.L., Lorente L. et al. Safety and effectiveness of two treatment regimes with tranexamic acid to minimize inflammatory response in elective cardiopulmonary bypass patients: a randomized double-blind, dose-dependent, phase IV clinical trial. *J. Cardiothorac Surg.*, 2011, vol. 6, pp. 138. <http://www.cardiothoracicsurgery.org/content/6/1/138>
  8. Jimenez J.J., Iribarren J.L., Lorente L. et al. Tranexamic acid attenuates inflammatory response in cardiopulmonary bypass surgery through blockade of fibrinolysis: a case control study followed by a randomized double-blind controlled trial. *Crit. Care*, 2007, vol. 11, no. 6, R.117 (doi:10.1186/cc6173). <http://ccforum.com/content/11/6/R117>
  9. Ker K., Edwards P., Perel P. et al. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ*, 2012, vol. 344, e3054-e3067. doi: 10.1136/bmj.e3054
  10. Ker K., Prieto-Merino D., Roberts I. Systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of tranexamic acid on surgical blood loss. *Br. J. Surg.*, 2013, vol. 100, no. 10, pp. 1271-1279.
  11. Levy J.H. Anti-inflammatory strategies and hemostatic agents: old drugs, new ideas. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.*, 2007, vol. 21, no. 1, pp. 89-101.
  12. Li Z.J., Fu X., Xing D. et al. Is tranexamic acid effective and safe in spinal surgery? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. Spine J.*, 2013, vol. 22, pp. 1950-1957.
  13. Nadler S.B., Hidalgo J.H., Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery*, 1962, vol. 51, no. 2, pp. 224-232.
  14. Ng W.C., Jerath A., Wasowicz M. Tranexamic acid: a clinical review. *Anaesthesiology Intensive Therapy*, 2015, vol. 47, no. 4, pp. 339-350.
  15. Poeran J., Rasul R., Suzuki S. et al. Tranexamic acid use and postoperative outcomes in patients undergoing total hip or knee arthroplasty in the United States: retrospective analysis of effectiveness and safety. *BMJ*, 2014, vol. 349, g4829-g4839. doi: 10.1136/bmj.g4829.
  16. Vel R., Udipi B.P., Prakash M.V. et al. Effect of low dose tranexamic acid on intra-operative blood loss in neurosurgical patients. *Saudi. J. Anaesth.*, 2015, vol. 9, no. 1, pp. 42-48.

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРОДЛЕННОЙ ЭПИДУРАЛЬНОЙ ИЛИ ПРОВОДНИКОВОЙ АНАЛЬГЕЗИИ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КРУПНЫХ СУСТАВОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

**Р. В. Гаряев, А. В. Соколовский**

## COMPARATIVE EVALUATION OF EFFICIENCY AND SAFETY OF THE PROLONGED EPIDURAL AND CONDUCTION ANALGESIA AFTER ENDOPROSTHESIS REPLACEMENT OF LARGE JOINTS OF LOWER LIMBS IN CANCER PATIENTS

**R. V. Garyaev, A. V. Sokolovskiy**

ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина», Москва

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, RF

В проспективном нерандомизированном исследовании 340 больным выполнены операции по поводу опухолей костей в объеме удаления опухоли с последующим замещением дефекта мегапротезом тазобедренного ( $n = 52$ ), коленного ( $n = 254$ ), голеностопного ( $n = 11$ ) суставов, тотальным эндопротезом бедренной кости ( $n = 23$ ). Для обезболивания применяли сочетание спинальной или неглубокой общей анестезии с эпидуральной ( $n = 101$ ) или проводниковой ( $n = 239$ ) анальгезией. После операции регионарное обезболивание продолжали в течение 3–4 сут. Изучали уровень боли по цифровой рейтинговой шкале, потребность в дополнительном обезболивании, частоту неудач и осложнений. Для статистической обработки применяли непараметрические методы анализа: U-тест Манна – Уитни или точный критерий Фишера. Количество больных с допустимым уровнем боли после операции, а также потребность в дополнительном обезболивании статистически не различались в группах эпидурального или проводникового обезболивания. На фоне послеоперационного эпидурального обезболивания, по сравнению с проводниковым, более часто отмечали развитие артериальной гипотензии (12% против 5%,  $p = 0,035$ ) и дизурических нарушений (5% против 0,4%,  $p = 0,010$ ). Технически более сложной оказалась проводниковая анальгезия.