

УДК 616.728.2-089.23-089.168.1-089.5-005.1-08

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

Борин В.В.¹, Шипаков В.Е.¹, Карманов И.М.², Куковякин А.А.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

² ОГБУЗ «Томская областная клиническая больница», г. Томск

РЕЗЮМЕ

Проведено обследование 120 пациентов с помощью инструментальных методов – гемокоагулографии и агрегатографии. Выявлено, что различные методы послеоперационного обезболивания по-разному влияют на функциональное состояние системы гемостаза при эндопротезировании тазобедренного сустава. Оптимизация послеоперационного обезболивания ведет к возможности профилактики тромбогеморрагических осложнений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эндопротезирование тазобедренного сустава, гемостаз, послеоперационное обезболивание.

Введение

Тотальное эндопротезирование становится одним из основных методов лечения тяжелых патологических изменений тазобедренного сустава, позволяющих восстановить опороспособность бедра, избавить пациента от боли, хромоты, вернуть его к активному образу жизни. Ежегодно в мире выполняется более 1,5 млн подобных операций [3, 8, 11, 14, 19, 23, 28, 32].

Операции эндопротезирования тазобедренного сустава относятся к числу наиболее травматичных вмешательств в ортопедии, сопровождающихся высоким риском развития значительной кровопотери и тромбозомболических осложнений [4, 6, 12, 19, 22, 27, 31].

Одна из грозных проблем послеоперационного периода – кровотечение. Особую угрозу для больного представляет кровотечение, возникающее вторично в первые сутки после выполненной операции (кровопотеря по дренажам) [5, 8, 13, 19, 23, 30]. Следует учитывать, что в силу технических трудностей в достижении полноценного хирургического гемостаза из губчатой кости и костномозгового канала в ближайшем послеоперационном периоде объем крови, излившейся по дренажам, часто превышает интраоперационный и зависит в основном от быстроты наступления спонтанного гемостаза. Таким образом, общая кровопотеря

может быть значительной, достигая 50–60% объема циркулирующей крови, с развитием комплекса негативных процессов, сопровождающих массивную кровопотерю, что усугубляет и без того травматичное вмешательство [1, 3, 6, 15, 19, 22, 27, 31].

Другая острая проблема послеоперационного периода прямо противоположна первой – это тромбозы и тромбоземболии. Вызванная послеоперационной болью и операционным стрессом гиперактивация симпатической нервной системы приводит к нарушению тонуса и эластичности сосудов, их проницаемости, микроциркуляторным расстройствам, снижению интенсивности периферического кровотока [4, 12, 16, 29, 33]. В дальнейшем регионарный ангиоспазм, а также вызванное послеоперационной болью и операционным стрессом повышение уровней кортизола, катехоламинов, кортикотропина являются важными факторами активации системы гемостаза [3, 10, 18, 24]. Гемокоагуляционные изменения в послеоперационном периоде наблюдаются на всех уровнях свертывающей системы и включают повышение концентрации факторов свертывания, снижение концентрации антикоагулянтных факторов, усиление агрегационной активности тромбоцитов, нарушение фибринолиза [1, 4, 5, 12, 14, 15, 27]. Поэтому неслучайно ведущее место среди осложнений послеоперационного периода занимают тромбозы глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей и тромбоземболия легочной артерии (ТЭЛА). По данным некоторых авто-

✉ Борин Владислав Васильевич, тел. 8-913-828-5800;
e-mail: borinvladislav@yandex.ru

ров, без проведения адекватной профилактики ТГВ развиваются у 42–57%, а ТЭЛА – у 19–28% пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава [6, 7, 9–11, 26, 31].

К сожалению, на сегодняшний день в клинической практике преобладает эмпирический подход при выборе методов послеоперационного обезбоживания при эндопротезировании тазобедренных суставов, не учитывается характер их воздействия на систему гемостаза [14–16, 25, 34]. Следует отметить, что сама защита пациента от операционной травмы, т.е. интра- и послеоперационное обезбоживание, также может существенно влиять на систему гемостаза.

Цель исследования – изучить влияние различных видов послеоперационного обезбоживания на систему гемостаза при первичном протезировании тазобедренного сустава и разработать оптимальный метод послеоперационного обезбоживания для профилактики тромбгеморрагических осложнений.

Материал и методы

В основу исследования положены результаты обследования 120 пациентов, находившихся на лечении в отделении травматологии ОГБУЗ «Томская областная клиническая больница» (г. Томск), которым выполнялось первичное эндопротезирование тазобедренного сустава.

Все пациенты были разделены на три группы по 40 человек: I группа – больные, получавшие послеоперационное обезбоживание опиоидами (применение 2%-го раствора промедола); II группа – послеоперационное мультимодальное обезбоживание (применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) – кеторолака трометамин в сочетании с 2%-м раствором промедола); III группа – лица с послеоперационным продленным перидуральным обезбоживанием (введение 0,2%-го раствора ропивакаина гидрохлорида (наропин 2 мг/мл, Astra Zeneca, Великобритания) в перидуральный катетер). В группе I средний возраст составил ($52,8 \pm 3,8$) года, в группе II – ($51,7 \pm 3,4$) года, в группе III – ($52,3 \pm 3,6$) года. Статистически значимых различий по этому показателю между группами не выявлено ($p > 0,05$).

Основным критерием включения пациентов в исследование явилось наличие показаний для выполнения планового оперативного вмешательства – первичного эндопротезирования тазобедренного сустава. Причиной для выполнения оперативного вмешательства у пациентов послужила неэффективность консервативной терапии.

Критерии исключения из исследования: наличие обострений хронических заболеваний, инфекций, ал-

коголизм, наркомания и прием лекарственных препаратов, использование которых могло бы исказить гемокоагуляционные тесты.

С целью снижения частоты венозных тромбозов у всех оперированных пациентов был использован протокол комплексной периоперационной профилактики венозных тромбоземболических осложнений, включающий в себя немедикаментозные (эластическая компрессия нижних конечностей, ранняя активация больных в послеоперационном периоде) и медикаментозные (назначение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в течение 10–12 сут, а после их отмены в течение месяца назначение аспирина) методы профилактики [9].

В качестве интраоперационного обезбоживания использовалась субарахноидальная (спинальная) анестезия. Спинальную анестезию выполняли по общепринятым правилам в положении больного на здоровом боку на уровне L3–4 0,5%-м раствором бупивакаина гидрохлорида (маркаин спинал 5 мг/мл, AstraZeneca).

Пациентам III группы выполнялась двухсегментарная спинально-эпидуральная анестезия, при которой первоначально в положении больного на здоровом боку выполнялась пункция эпидурального пространства на уровне L2–3. Убедившись, что игла Туохи находится в эпидуральном пространстве, заводили катетер в краниальном направлении на 3–4 см, после этого катетер фиксировался в месте выхода из кожи, затем через плечо выводился на переднюю поверхность грудной клетки. После этого выполнялась субарахноидальная анестезия по общепринятым правилам на уровне L3–4.

Исследование системы гемостаза у больных проводилось в пять этапов: за сутки до операции, сразу после окончания оперативного вмешательства, по окончании 1-х сут, на 3-и и 5-е сут после операции.

В качестве базового для оценки функционального состояния компонентов системы гемостаза и фибринолиза был использован метод гемокоагулографии с помощью анализатора реологических свойств крови портативного АРП-01 «Меднорд» (г. Томск). Прибор позволяет осуществлять контроль самых незначительных изменений агрегатного состояния крови в процессе ее свертывания, производить вычисления амплитудных и хронометрических констант, характеризующих основные этапы гемокоагуляции и фибринолиза, выявлять патологические изменения этих характеристик в целях ранней диагностики различных нарушений функционального состояния системы гемостаза. Указанные прибор и методика исследования запатентованы (патент на изобретение № 2063037 «Способ оценки

функционального состояния системы гемостаза», заявка 5062553/14 (043148) от 22.09.92) [20, 21].

Регистрировались следующие показатели: r – время реакции, характеризует первую и вторую фазы процесса свертывания, отражает протромбиновую активность крови и время начальной стадии образования сгустка, позволяет судить о функциональном состоянии прокоагулянтного звена гемостаза, мин; k – константа тромбина, позволяет оценить интенсивность процессов образования протромбиназы и тромбина, функциональную полноценность ключевых факторов протромбинового комплекса и антитромбиновый потенциал крови, мин; T – начало лизиса, время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка, этот показатель отражает состояние не только прокоагулянтного звена гемостаза, но и антикоагулянтную активность (АМ), мин; АМ – фибрин-тромбоцитарная константа крови, отражает функциональную полноценность образовавшегося фибринового сгустка, функциональную полноценность его составных частей – фибриногена, тромбоцитов, отн. ед.; F – суммарный показатель ретракции и спонтанного лизиса сгустка, демонстрирует работу системы гемостаза в четвертой фазе – ретракцию сгустка, полноценность ретракции и ее интенсивность, %; Ar – показатель интенсивности агрегации, позволяет оценить спонтанную агрегационную активность тромбоцитов, отн. ед. [20, 21].

Для более детальной оценки сосудисто-тромбоцитарного компонента системы гемостаза в работе был использован метод оценки агрегационной активности тромбоцитов на анализаторе AMS-600 (Белоруссия). В качестве индуктора агрегации тромбоцитов применялся адреналин. Регистрировали следующие показатели: степень агрегации (СА) (%), скорость агрегации (%/мин), время агрегации (с) и количество тромбоцитов [1].

Эффективность послеоперационного обезболивания оценивалась в первые двое суток после операции по 10-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ): 0 – нет боли, 1 – слабая, 2 – умеренная, 3 – сильная, 4 – очень сильная боль. Клинически значимой считали интенсивность боли более 3 баллов по ВАШ [14, 16, 33]. Оценка выраженности болевого синдрома осуществлялась в первые 2 сут после операции.

Полученные в работе количественные данные обработаны с помощью общепринятых в медико-биологических исследованиях методов системного анализа с привлечением программ Excel и Statistica 6.0, в соответствии с современными требованиями к проведению анализа медицинских данных [2, 17]. На первом этапе была проверена нормальность распре-

ления количественных показателей с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Затем проводилось статистическое описание различных групп, включенных в исследование. Результаты представлены в виде среднего значения X и ошибки среднего m . В том случае, когда распределение выборочных данных было нормальным, с помощью t -критерия Стьюдента проверяли статистическую гипотезу о равенстве средних значений. Для сравнения признаков, не отвечающих закону нормального распределения, был использован U -тест Манна–Уитни. При проверке вероятность ошибочного принятия неверной гипотезы p не превосходила 0,05 (5%).

Результаты и обсуждение

На начальном этапе исследования были проанализированы хронометрические и структурные константы гемокоагулограммы, проведен анализ адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов у всех пациентов, включенных в исследование (120 человек). Исходно в предоперационном периоде у обследованных больных не отмечалось статистически значимых различий по сравнению с нормальными показателями и при межгрупповом сравнении (табл. 1).

Исследование динамики функционального состояния системы гемостаза на втором этапе (сразу после окончания оперативного вмешательства) показало, что во всех исследуемых группах происходит достоверное снижение активности как коагуляционного, так и сосудисто-тромбоцитарного компонентов гемостаза с ослаблением интенсивности всех фаз свертывания крови, выявлена структурная и хронометрическая гипокоагуляция (положительный реотропный эффект) на фоне нормальной фибринолитической активности крови. Об этом свидетельствовало статистически значимое ($p < 0,05$) изменение параметров гемоастиограммы: время реакции r увеличилось на 9,4%, увеличилась константа тромбина k на 20,9% и константа свертывания крови t на 7,7%, показатель фибрин-тромбоцитарной константы АМ уменьшился на 22,6%, увеличилось время образования сгустка T на 17,6% по сравнению с исходными показателями. При этом общая фибринолитическая активность F и интенсивность спонтанной агрегации тромбоцитов Ar не претерпели значительных изменений от исходного уровня перед операцией ($p > 0,05$). При исследовании сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза во всех группах отмечали снижение агрегационной активности тромбоцитов, о чем свидетельствовало статистически значимое ($p < 0,05$) изменение параметров агрегатограммы: СА снизилась на 23,8%, скорость агрегации тромбоцитов V снизилась на 21,3%, время

агрегации *t* увеличилось на 14,5% по сравнению с исходными показателями (табл. 2). Достоверной межгрупповой разницы в показателях гемокоагулограммы не отмечено. Все это свидетельствует о том, что адекватное интраоперационное обезболивание и нейровегетативная защита, развивающаяся на фоне спинальной анестезии, способствуют развитию умеренного положительного реотропного эффекта и предотвращают развитие тромбгеморрагических осложнений.

На следующем этапе изучения динамики показателей гемостазиограммы и агрегатограммы (по окончании 1-х сут после операции) было выявлено, что у пациентов I группы происходит статистически значимое усиление активности как коагуляционного, так и сосудисто-тромбоцитарного компонентов гемостаза с усилением интенсивности всех фаз свертывания крови, выявлена структурная и хронометрическая гиперкоагуляция (отрицательный реотропный эффект) на фоне угнетения фибринолитической активности крови. Об этом свидетельствовало статистически значимое ($p < 0,05$) изменение параметров гемостазиограммы: время реакции *r* уменьшилось на 33,8%, уменьшены константа тромбина *k* на 11,8% и константа свертывания крови *t* на 8,3%, увеличен показатель

фибрин-тромбоцитарной константы АМ на 7,3%, уменьшено время образования сгустка *T* на 9,1%, регистрировали также угнетение фибринолитической активности крови, характеризующееся снижением показателя ретракции-лизиса гемостазиограммы *F* на 55,9% и увеличением интенсивности спонтанной агрегации тромбоцитов *Ar* на 34,7% от исходного уровня до операции. На агрегатограмме отмечается статистически значимое усиление агрегационной активности тромбоцитов ($p < 0,05$): усилились СА на 10,2% и скорость агрегации тромбоцитов *V* на 51,5%, снизилось время агрегации *t* на 5,6% по сравнению с исходными показателями (табл. 3).

В то же время у пациентов II группы выявлено выраженное снижение агрегационной активности тромбоцитов, развитие структурной и хронометрической гипокоагуляции на фоне умеренного усиления активности фибринолиза (выраженный положительный реотропный эффект). О чем свидетельствовало статистически значимое изменение параметров гемостазиограммы ($p < 0,05$): время реакции *r* увеличилось на 18,2%, увеличились константа тромбина *k* на 36,7% и константа свертывания крови *t* на 30,8%, показатель фибрин-тромбоцитарной

Таблица 1

| Исходные показатели гемокоагулограммы и агрегатограммы ($X \pm m$) | | | | |
|--|-----------------------|------------------|----------------|----------------|
| Анализируемая константа | Нормальный показатель | Группа пациентов | | |
| | | I | II | III |
| Количество тромбоцитов, т/л | 235,00 ± 20,00 | 232,00 ± 19,40 | 235,00 ± 19,80 | 236,00 ± 19,90 |
| Степень агрегации, % | 78,20 ± 0,80 | 78,16 ± 0,76 | 78,28 ± 0,80 | 78,25 ± 0,79 |
| Скорость агрегации, %/мин | 12,38 ± 0,75 | 12,31 ± 0,72 | 12,36 ± 0,73 | 12,40 ± 0,76 |
| Время агрегации, мин | 8,45 ± 0,19 | 8,42 ± 0,17 | 8,46 ± 0,18 | 8,49 ± 0,20 |
| <i>Ar</i> , отн. ед. | -5,10 ± 0,40 | -5,04 ± 0,36 | -5,10 ± 0,37 | -5,14 ± 0,39 |
| <i>r</i> , мин | 6,44 ± 0,30 | 6,41 ± 0,25 | 6,43 ± 0,26 | 6,46 ± 0,28 |
| <i>k</i> , мин | 5,25 ± 0,25 | 5,19 ± 0,18 | 5,22 ± 0,20 | 5,28 ± 0,23 |
| <i>t</i> , мин | 32,15 ± 0,38 | 32,04 ± 0,36 | 32,12 ± 0,37 | 32,19 ± 0,40 |
| АМ, отн. ед. | 615,00 ± 5,50 | 618,41 ± 5,30 | 618,48 ± 5,32 | 618,54 ± 5,36 |
| <i>T</i> , мин | 49,80 ± 0,65 | 49,72 ± 0,64 | 49,78 ± 0,66 | 49,86 ± 0,68 |
| <i>F</i> , % | 9,60 ± 0,55 | 9,56 ± 0,57 | 9,59 ± 0,58 | 9,63 ± 0,60 |

Таблица 2

| Показатели системы гемостаза и фибринолиза у пациентов сразу после окончания оперативного вмешательства ($X \pm m$) | | | | |
|---|-----------------------|------------------|----------------|----------------|
| Анализируемая константа | Нормальный показатель | Группа пациентов | | |
| | | I | II | III |
| Количество тромбоцитов, т/л | 235,00 ± 20,00 | 207,00 ± 16,40 | 206,00 ± 16,10 | 208,00 ± 16,70 |
| Степень агрегации, % | 78,20 ± 0,80 | 59,63 ± 0,69* | 59,51 ± 0,67* | 59,57 ± 0,68* |
| Скорость агрегации, %/мин | 12,38 ± 0,75 | 9,78 ± 0,57* | 9,72 ± 0,54* | 9,74 ± 0,56* |
| Время агрегации, мин | 8,45 ± 0,19 | 9,72 ± 0,24* | 9,64 ± 0,22* | 9,68 ± 0,23* |
| <i>Ar</i> , отн. ед. | -5,10 ± 0,40 | -4,98 ± 0,35 | -4,92 ± 0,32 | -4,96 ± 0,34 |
| <i>r</i> , мин | 6,44 ± 0,30 | 7,08 ± 0,19* | 7,01 ± 0,17* | 7,04 ± 0,18* |
| <i>k</i> , мин | 5,25 ± 0,25 | 6,37 ± 0,16* | 6,34 ± 0,14* | 6,35 ± 0,15* |
| <i>t</i> , мин | 32,15 ± 0,38 | 34,69 ± 0,44* | 34,58 ± 0,42* | 34,62 ± 0,43* |
| АМ, отн. ед. | 615,00 ± 5,50 | 479,84 ± 4,36* | 473,92 ± 4,29* | 476,78 ± 4,32* |
| <i>T</i> , мин | 49,80 ± 0,65 | 58,64 ± 0,71* | 58,52 ± 0,69* | 58,59 ± 0,70* |
| <i>F</i> , % | 9,60 ± 0,55 | 9,78 ± 0,63 | 9,72 ± 0,61 | 9,75 ± 0,62 |

* Здесь и в табл. 3–5 статистически достоверные отличия значений ($p < 0,05$) от нормальных показателей.

Таблица 3

| Показатели системы гемостаза и фибринолиза у пациентов по окончании 1-х сут после оперативного вмешательства ($X \pm m$) | | | | |
|--|-----------------------|------------------|----------------|----------------|
| Анализируемая константа | Нормальный показатель | Группа пациентов | | |
| | | I | II | III |
| Количество тромбоцитов, т/л | 235,00 ± 20,00 | 216,00 ± 18,90 | 211,00 ± 17,40 | 204,00 ± 16,70 |
| Степень агрегации, % | 78,20 ± 0,80 | 86,17 ± 0,84* | 38,63 ± 0,62* | 54,67 ± 0,73* |
| Скорость агрегации, %/мин | 12,38 ± 0,75 | 18,76 ± 0,92* | 9,36 ± 0,53* | 10,24 ± 0,65* |
| Время агрегации, мин | 8,45 ± 0,19 | 7,98 ± 0,15* | 9,52 ± 0,28* | 9,18 ± 0,24* |
| Ar, отн. ед. | -5,10 ± 0,40 | -6,87 ± 0,49* | -2,98 ± 0,16* | -4,92 ± 0,30 |
| r, мин | 6,44 ± 0,30 | 4,26 ± 0,17* | 7,62 ± 0,34* | 7,12 ± 0,31* |
| k, мин | 5,25 ± 0,25 | 4,63 ± 0,18* | 7,18 ± 0,32* | 6,34 ± 0,27* |
| t, мин | 32,15 ± 0,38 | 29,47 ± 0,29* | 42,06 ± 0,52* | 36,57 ± 0,46* |
| AM, отн. ед. | 615,00 ± 5,50 | 663,41 ± 5,58* | 524,32 ± 4,12* | 562,23 ± 4,36* |
| T, мин | 49,80 ± 0,65 | 45,28 ± 0,49* | 56,24 ± 0,56* | 52,58 ± 0,70* |
| F, % | 9,60 ± 0,55 | 4,23 ± 0,26* | 11,83 ± 0,78* | 9,72 ± 0,61 |

константы AM уменьшился на 14,7%, увеличилось время образования сгустка T на 12,9%, регистрировалось также усиление фибринолитической активности крови, характеризующееся увеличением показателя ретракции-лизиса гемостазиограммы F на 23,2% и снижением интенсивности спонтанной агрегации тромбоцитов Ar на 41,6% от исходного уровня до операции. На агрегатограмме продолжается статистически значимое снижение агрегационной активности тромбоцитов ($p < 0,05$): степень агрегации SA снизилась на 50,6%, скорость агрегации тромбоцитов V снизилась на 24,4%, время агрегации t увеличилось на 12,7% по сравнению с исходными показателями (табл. 3).

У пациентов III группы выявлено умеренное снижение агрегационной активности тромбоцитов, развитие структурной и хронометрической гипокоагуляции на фоне нормальной фибринолитической активности крови (умеренный положительный реотропный эффект). О чем свидетельствует статистически значимое изменение параметров гемостазиограммы ($p < 0,05$): время реакции r увеличилось на 10,6%, увеличились константа тромбина k на 20,8% и константа свертывания крови t на 13,7%, показатель фибрин-тромбоцитарной константы AM уменьшился на 8,6%, увеличилось время образования сгустка T на 5,6%, при этом общая фибринолитическая активность F и интенсивность спонтанной агрегации тромбоцитов Ar не претерпели значительных изменений от исходного уровня до операции ($p > 0,05$). На агрегатограмме сохраняется статистически значимое снижение агрегационной активности тромбоцитов ($p < 0,05$): SA снизилась на 30,1%, скорость агрегации тромбоцитов V снизилась на 17,3%, время агрегации t увеличилось на 8,6% по сравнению с исходными показателями (табл. 3).

При дальнейшем исследовании динамики функционального состояния системы гемостаза (на 3-и сут

после операции) также были выявлены определенные закономерности. Так, у пациентов I группы сохраняется гиперкоагуляция, о чем свидетельствует сохраняющееся статистически значимое ($p < 0,05$) изменение параметров гемостазиограммы: сохраняется укорочение времени реакции r на 37,4%, уменьшение константы тромбина k на 12,8% и константы свертывания крови t на 9,8%, увеличение показателя фибрин-тромбоцитарной константы AM на 8,7%, снижение времени образования сгустка T на 6,4%, продолжается угнетение фибринолитической активности крови, характеризующееся снижением показателя ретракции-лизиса гемостазиограммы F на 53,6% и увеличением интенсивности спонтанной агрегации тромбоцитов Ar на 27,8% от исходного уровня до операции. На агрегатограмме также сохраняется статистически значимое усиление агрегационной активности тромбоцитов ($p < 0,05$): увеличение SA на 16,7% и скорости агрегации тромбоцитов V на 73,9%, снижение времени агрегации t на 7,3% по сравнению с исходными показателями (табл. 4).

У пациентов II группы сохраняется выраженная гипокоагуляция на фоне умеренного снижения активности фибринолиза, о чем свидетельствует сохраняющееся статистически значимое изменение параметров гемостазиограммы ($p < 0,05$): сохраняется увеличение времени реакции r на 17,1%, увеличение константы тромбина k на 35,4% и константы свертывания крови t на 17,8%, уменьшение показателя фибрин-тромбоцитарной константы AM на 12,1%, увеличение времени образования сгустка T на 10,2%, увеличение общей фибринолитической активности F на 26,9%, снижение интенсивности спонтанной агрегации тромбоцитов Ar на 38,4% от исходного уровня до операции. Сохраняется статистически значимое снижение агрегационной активности тромбоцитов ($p < 0,05$): снижение SA на 52,1%, снижение скорости

агрегации тромбоцитов V на 25,4%, время агрегации t увеличилось на 12,2% по сравнению с исходными показателями (табл. 4).

У пациентов III группы сохраняется умеренная гипокоагуляция на фоне нормальной фибринолитической активности крови. На гемостазиограмме сохраняется статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение времени реакции r на 7,8%, увеличение константы тромбина k на 17,7% и константы свертывания крови t на 11,1%, уменьшение показателя фибрин-тромбоцитарной константы АМ на 6,3%, увеличение времени образования сгустка T на 3,9%, при этом общая фибринолитическая активность F и интенсивность спонтанной агрегации тромбоцитов Ar не претерпевают значительных изменений от исходного уровня до операции ($p > 0,05$). На агрегатограмме сохраняется статистически значимое снижение агрегационной активности тромбоцитов ($p < 0,05$): снижение СА на 27,9% и скорости агрегации тромбоцитов V на 16,4%, увеличение времени агрегации t на 7,2% по сравнению с исходными показателями (табл. 4).

На последнем этапе исследования (5-е сут после операции) у пациентов I группы сохраняются явления умеренной гиперкоагуляции. Об этом свидетельствует сохраняющееся статистически значимое ($p < 0,05$) изменение параметров гемостазиограммы: время реакции r снизилось на 20,5%, уменьшены константа тромбина k на 6,5% и константа свертывания крови t на 5,9%, увеличен показатель фибрин-

тромбоцитарной константы АМ на 3,9%, снижено время образования сгустка T на 4,6%, сохраняется угнетение фибринолитической активности крови, характеризующееся снижением показателя ретракции-лизиса гемостазиограммы F на 30,1% и интенсивности спонтанной агрегации тромбоцитов Ar на 18,2% от исходного уровня до операции. На агрегатограмме сохраняется статистически значимое усиление агрегационной активности тромбоцитов ($p < 0,05$): усиление СА на 5,1% и скорости агрегации тромбоцитов V на 23,3%, снижение времени агрегации t на 6,4% по сравнению с исходными показателями (табл. 5).

У пациентов II группы сохраняются явления умеренной гипокоагуляции. На гемостазиограмме сохраняется статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение времени реакции r на 12,9%, увеличение константы тромбина k на 22,3% и константы свертывания крови t на 7,5%, уменьшение показателя фибрин-тромбоцитарной константы АМ на 5,1%, увеличение времени образования сгустка T на 3,1%, усиление общей фибринолитической активности F на 13,9% и интенсивности спонтанной агрегации тромбоцитов Ar на 26,3% от исходного уровня до операции. На агрегатограмме сохраняется статистически значимое ($p < 0,05$) снижение СА на 44,1% и скорости агрегации тромбоцитов V на 5,2%, увеличение времени агрегации t на 7,2% по сравнению с исходными показателями (табл. 5).

Таблица 4

| Показатели системы гемостаза и фибринолиза у пациентов по окончании 3-х сут после оперативного вмешательства ($X \pm m$) | | | | |
|--|-----------------------|------------------|----------------|----------------|
| Анализируемая константа | Нормальный показатель | Группа пациентов | | |
| | | I | II | III |
| Количество тромбоцитов, т/л | 235,00 ± 20,0 | 211,00 ± 17,3 | 213,00 ± 18,4 | 207,00 ± 17,0 |
| Степень агрегации, % | 78,20 ± 0,80 | 91,29 ± 0,92* | 37,42 ± 0,58* | 56,42 ± 0,81* |
| Скорость агрегации, %/мин | 12,38 ± 0,75 | 21,54 ± 0,97* | 9,24 ± 0,51* | 10,35 ± 0,68* |
| Время агрегации, мин | 8,45 ± 0,19 | 7,83 ± 0,13* | 9,48 ± 0,26* | 9,06 ± 0,21* |
| Ar , отн. ед. | -5,10 ± 0,40 | -6,52 ± 0,45* | -3,14 ± 0,23* | -4,98 ± 0,35 |
| r , мин | 6,44 ± 0,30 | 4,03 ± 0,19* | 7,54 ± 0,32* | 6,94 ± 0,29* |
| k , мин | 5,25 ± 0,25 | 4,58 ± 0,16* | 7,11 ± 0,30* | 6,18 ± 0,24* |
| t , мин | 32,15 ± 0,38 | 29,01 ± 0,28 | 37,86 ± 0,48* | 35,72 ± 0,40* |
| АМ, отн. ед. | 615,00 ± 5,50 | 668,37 ± 5,71* | 541,24 ± 4,36* | 576,43 ± 4,45* |
| T , мин | 49,80 ± 0,65 | 46,63 ± 0,55* | 54,87 ± 0,78* | 51,76 ± 0,61* |
| F , % | 9,60 ± 0,55 | 4,45 ± 0,32* | 12,18 ± 0,82* | 9,68 ± 0,58 |

Таблица 5

| Показатели системы гемостаза и фибринолиза у пациентов по окончании 5-х сут после оперативного вмешательства ($X \pm m$) | | | | |
|--|-----------------------|------------------|---------------|---------------|
| Анализируемая константа | Нормальный показатель | Группа пациентов | | |
| | | I | II | III |
| Количество тромбоцитов, т/л | 235,00 ± 20,0 | 218,00 ± 19,2 | 226,00 ± 19,8 | 224,00 ± 19,4 |
| Степень агрегации, % | 78,20 ± 0,80 | 82,16 ± 0,80* | 43,78 ± 0,64* | 74,18 ± 0,72 |
| Скорость агрегации, %/мин | 12,38 ± 0,75 | 15,27 ± 0,83* | 11,74 ± 0,68* | 12,26 ± 0,71 |
| Время агрегации, мин | 8,45 ± 0,19 | 7,91 ± 0,16* | 9,12 ± 0,23* | 8,56 ± 0,21 |
| Ar , отн. ед. | -5,10 ± 0,40 | -6,03 ± 0,42* | -3,76 ± 0,25* | -5,03 ± 0,34 |
| r , мин | 6,44 ± 0,30 | 5,12 ± 0,23* | 7,28 ± 0,30* | 6,53 ± 0,28 |
| k , мин | 5,25 ± 0,25 | 4,91 ± 0,18* | 6,42 ± 0,36* | 5,28 ± 0,22 |

| | | | | |
|--------------|---------------|----------------|----------------|---------------|
| t, мин | 32,15 ± 0,38 | 30,24 ± 0,34* | 34,56 ± 0,42* | 32,86 ± 0,40 |
| АМ, отн. ед. | 615,00 ± 5,50 | 639,26 ± 5,40* | 583,42 ± 4,58* | 604,78 ± 5,02 |
| T, мин | 49,80 ± 0,65 | 47,54 ± 0,48* | 51,32 ± 0,72* | 50,43 ± 0,56 |
| F, % | 9,60 ± 0,55 | 6,72 ± 0,46* | 10,94 ± 0,74* | 9,64 ± 0,57 |

У пациентов III группы на последнем этапе функционального исследования системы гемостаза показатели не претерпевают значительных изменений от исходного уровня до операции, о чем свидетельствуют статистически не значимые изменения всех показателей гемостазиограммы и агрегатограммы ($p > 0,05$) (табл. 5).

Анализ динамики исследуемых показателей выявил, что у пациентов I группы имевшийся положительный реотропный эффект на фоне спинальной анестезии был не только утрачен, но даже имело место повышение активности коагуляционного, сосудистотромбоцитарного компонентов гемостаза и повышение активности фибринолиза (отрицательный реотропный эффект). У пациентов II и III групп оба вида послеоперационного обезболивания позволили сохранить положительный реотропный эффект, развившейся в результате интраоперационного применения спинальной анестезии. Данный эффект более выражен у пациентов II группы.

Оценка выраженности болевого синдрома также выявила определенные закономерности. Так, у пациентов I группы отмечалась самая высокая интенсивность болевого синдрома на всех этапах исследования (3–4 балла по ВАШ), у пациентов II группы анальгетический эффект был более выраженным (1–2 балла по ВАШ), а у пациентов III группы болевой синдром практически отсутствовал (0–1 балл по ВАШ).

Заключение

Исходя из полученных результатов, можно заключить, что оперативное вмешательство и связанные с ним патофизиологические нарушения оказывают комплексное воздействие на систему гемостаза как одной из наиболее лабильных систем человеческого организма. При этом различные виды послеоперационного обезболивания по-разному изменяют функциональное состояние системы гемостаза и фибринолиза, поэтому степень риска развития тромбгеморрагических осложнений в значительной мере определяется выбранным методом послеоперационного обезболивания.

Опиоидное обезбоживание в чистом виде не позволяет достигнуть адекватного послеоперационного обезбоживания и за счет недостаточного нейровегетативного, соматического и висцерального блока обла-

дает отрицательным реотропным эффектом, что способствует повышенному тромбообразованию.

Использование НПВС в сочетании с наркотическими анальгетиками, так называемое мультимодальное обезбоживание, позволяет получить адекватное послеоперационное обезбоживание, но за счет выраженного реотропного эффекта, обусловленного побочным действием НПВС, увеличивается и степень послеоперационной кровоточивости.

Продленная перидуральная анальгезия является методом выбора послеоперационного обезбоживания у пациентов с эндопротезированием тазобедренных суставов и позволяет снизить вероятность развития послеоперационных осложнений. Снижение количества данных осложнений обусловлено, с одной стороны, адекватным послеоперационным обезбоживанием, снижающим гемостатический потенциал крови за счет антиагрегационного и гипокоагуляционного действия, препятствуя формированию тромбофилического состояния и предотвращая развитие тромботических осложнений (положительный реотропный эффект). С другой стороны, блокадой активации симпатoadренальной системы и блокадой сосудодвигательных симпатических нервных волокон, в результате чего снижается сосудистый тонус, повышается линейная и объемная скорость кровотока, улучшается микроциркуляция.

Литература

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. М.: Ньюмед, 2003. 224 с.
2. Боровиков В. Statistica: искусство анализа данных на компьютере. СПб.: Питер, 2001. 656 с.
3. Гиркало М.В. Профилактика гемокоагуляционных осложнений при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 2007. 27 с.
4. Денисов А.О. Болевой синдром после эндопротезирования тазобедренного сустава: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2010. 26 с.
5. Ежовская А.А., Загреков В.И. Обезболивание у пациентов пожилого и старческого возраста после операций на тазобедренном суставе и бедре // Региональная анестезия и лечение острой боли. 2008. Т. 2, № 1. С. 33–41.
6. Ежов Ю.И., Загреков В.И., Ежов И.Ю., Корыткин А.А. Эффективность профилактики осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава // Мед. альманах. 2010. № 2 (11). С. 212–214.
7. Ежов И.Ю., Загреков В.И., Корыткин А.А. и др. Объективная оценка внутрисосудистых тромботических осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава // Травматология и ортопедия России. 2009.

- № 3 (53). С. 133–135.
8. *Загреков В.И.* Анестезиологическое обеспечение операций эндопротезирования тазобедренного сустава: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011. 49 с.
 9. *Загреков В.И.* Протокол профилактики венозных тромбозомболических осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава // Вестн. интенсив. терапии. 2005. № 5. С. 292–293.
 10. *Замятин М.Н., Стойко Ю.М., Воробьев А.В.* Профилактика венозных тромбозов у стационарных больных // Флебология. 2006. Т. 08, № 11.
 11. *Копенкин С.С., Моисеев С.В.* Профилактика венозных тромбозомболических осложнений при эндопротезировании суставов. Флебология. 2006; Т. 08, № 1.
 12. *Лебедева Р.Н., Никода В.В.* Фармакотерапия острой боли. М.: Аир-Арт, 1998. 184 с.
 13. *Матвеева Н.Ю., Еськин Н.А., Нацвлишвили З.Г.* Тромбозы глубоких вен нижних конечностей у больных, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава // Вестн. травматологии и ортопедии. 2002. № 2. С. 54–72.
 14. *Овечкин А.М.* Профилактика послеоперационного болевого синдрома: патогенетические и основы и клиническое применение: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2000. 42 с.
 15. *Овечкин А.М.* Хирургический стресс-ответ, его патофизиологическая значимость и способы модуляции // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2008. Т. II, № 2. С. 49–62.
 16. *Овечкин А.М., Свиридов С.В.* Послеоперационная боль и обезболивание: современное состояние проблемы // Регионарная анестезия. 2006; 0. С. 61–75.
 17. *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М.: Медиа Сфера, 2002. 305 с.
 18. *Решетняк В.К., Кукушкин М.Л.* Боль: физиологические и патофизиологические аспекты // Актуальные проблемы патофизиологии (избранные лекции) / Под ред. В.В. Мороза. М.: Медицина, 2001. С. 354–387.
 19. *Рожнев Е.В.* Осложнения раннего послеоперационного периода первичного тотального эндопротезирования тазобедренного сустава: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2007. 28 с.
 20. *Тютрин И.И., Пчелинцев О.Ю., Шписман М.Н. и др.* Новый способ интегративной оценки функционального состояния системы гемостаза // Клинич. лаб. диагностика. 1994. № 6. С. 26–27.
 21. *Тютрин И.И., Шипаков В.Е., Пчелинцев О.Ю., Паршин А.Н.* Вибрационная пьезоэлектрическая гемокоагулография как способ оценки функционального состояния системы гемостаза // Мед. техника. 1993. № 5. С. 27–28.
 22. *Bae H., Westrich GH., Sculco TP., Salvati EA., Reich LM.* The effect of preoperative donation of autologous blood on deep-vein thrombosis after total hip arthroplasty // J. Bone Joint Surg Br. 2001. № 83. P. 676–679.
 23. *Barratt S., Smith R., Kee A.* Multimodal analgesia and intravenous nutrition preserves total body protein following major upper gastrointestinal surgery // Reg. Anesth. Pain Med. 2002. V. 27. P. 15–22.
 24. *Beattie W.S., Badner N.H., Choi P.* Epidural anesthesia reduces postoperative myocardial infarction: a metaanalysis // Anesth. Analg. 2001. № 93. P. 853–858.
 25. *Block B., Liu S., Rowlingson A.* Efficacy of postoperative epidural analgesia: a metaanalysis // JAMA. 2003. № 290. P. 2455–2463.
 26. *Brookenthal K, Freedman K, Lotke P et al.* A metaanalysis of thromboembolic prophylaxis in total knee arthroplasty // J. Arthroplasty. 2001. № 16. P. 293–300.
 27. *Dobesh P.P.* Evidence for extended prophylaxis in the setting of orthopedic surgery // Pharmacotherapy. 2004. Jul. 24. P. 73–81.
 28. *Kehlet H., Holte K.* Effect of postoperative analgesia on surgical outcome // Br. J. Anaesth. 2001. V. 87. P. 62–72.
 29. *Park W.Y., Thompson J.S., Lee K.K.* Effect of epidural anesthesia and analgesia on perioperative outcome: a randomized, controlled Veterans Affairs cooperative study // Annals of Surgery. 2001. № 234. P. 560–569.
 30. *Rigg J.R., Jamrozik K., Myles P.S. et al.* Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomised trial // Lancet. 2002. № 359. P. 1276–1282.
 31. *Rogers A., Walker N., Schug S.* Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural and spinal anesthesia: results from overview of randomized trials // BMJ. 2000. № 321. P. 1–12.
 32. *Sharrock N., Salvati E.* Hypotensive epidural anesthesia to total hip arthroplasty: a review // Acta Orthop. Scand. 1996. № 67. P. 91–107.
 33. *Strebel N., Prins M., Agnelli G., Buller H.* Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in elective hip surgery? // Arch. Intern. Med. 2002. № 162 (13). P. 1451–1456.
 34. *Urwin S., Parker M., Griffiths R.* General versus regional anaesthesia for hip fracture surgery: a meta-analysis of randomized trials // Br. J. Anaesth. 2000. V. 84. P. 450–455.

Поступила в редакцию 21.06.2012 г.

Утверждена к печати 07.12.2012 г.

Борин В.В. – аспирант кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии СибГМУ (г. Томск).

Шипаков В.Е. – д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии СибГМУ (г. Томск).

Карманов И.М. – врач отделения анестезиологии-реанимации ОГБУЗ «ТОКБ» (г. Томск).

Куковякин А.А. – канд. мед. наук, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии СибГМУ (г. Томск).

✉ **Борин Владислав Васильевич**, тел. 8-913-828-5800; e-mail: borinvladislav@yandex.ru.

INFLUENCE OF VARIOUS METHODS OF POSTOPERATIVE ANESTHESIA ON THE STATUS OF HAEMOSTASIS SYSTEM IN HIP REPLACEMENT

Borin V.V.¹, Shipakov V.Ye.¹, Karmanov I.M.², Kukovyakin A.A.¹

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

² Tomsk Regional Clinical Hospital, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

120 patients were examined using instrumental methods, such as hemocoagulography and agregatography. It has been various methods of postoperative anesthesia have different effect on the functional status of haemostasis system following hip replacement. Optimization of postoperative anesthesia provides a way of preventing thrombohemorrhagic complications.

KEY WORDS: hip replacement, haemostasis, postoperative anesthesia.

Bulletin of Siberian Medicine, 2013, vol. 12, no. 1, pp. 14–23

References

1. Barkagan Z.S., Momot A.P. *Fundamentals diagnosis of hemostasis*. Moscow, N'jumed Publ., 2003. 224 p. (in Russian).
2. Borovikov V. *Statistica: the art of data analysis on the computer*. St. Petersburg, Piter Publ., 2001. 656 p. (in Russian).
3. Girkalo M.V. *Gemokoagulyatsionnyh prevention of complications in total hip arthroplasty*. Author. dis. cand. med. sci. Saratov, 2007. 27 p. (in Russian).
4. Denisov A.O. *Gemokoagulyatsionnyh prevention of complications in total hip arthroplasty*. Author. dis. cand. med. sci. St. Petersburg, 2010. 26 p. (in Russian).
5. Ezhhevskaya A.A., Zagrekov V.I. *Regional anesthesia and treatment of acute pain*, 2008, vol. 2, no. 1, pp. 33–41 (in Russian).
6. Ezhov Yu.I., Zagrekov V.I., Ezhov I.Yu., Korytkin A.A. *Medical the almanac*, 2010, no. 2 (11), pp. 212–214 (in Russian).
7. Ezhov I.Yu., Zagrekov V.I., Korytkin A.A., Levin G.Ya., Belousov B.Yu. *Traumatology and orthopedics Russia*, 2009, no.3 (53), pp. 133–135 (in Russian).
8. Zagrekov V.I. *Anesthetic management hip replacement surgery*. Author. dis. Dr. med. sci. Moscow, 2011. 49 p. (in Russian).
9. Zagrekov V.I. *Vestn. intensity. therapy*, 2005, no. 5, pp. 292–293 (in Russian).
10. Zamyatin M.N., Stojko Ju.M., Vorob'ev A.V. *Phlebology*, 2006, vol. 08, no. 11. (in Russian).
11. Kopenkin S.S., Moiseev S.V. *Phlebology*. 2006, vol. 08, no. 1. (in Russian).
12. Lebedeva R.N., Nikoda V.V. *Pharmacotherapy of acute pain*. Moscow, Air-Art Publ., 1998. 184 p. (in Russian).
13. Matveeva N.Ju., Es'kin N.A., Nacvlishvili Z.G. *Vestn. Trauma. and Orthopedics*, 2002, no. 2, pp. 54–72 (in Russian).
14. Ovechkin A.M. *Prevention of postoperative pain: pathogenetic and clinical application of principles and*. Author. dis. Dr. med. Sciences. Moscow, 2000. 42 p. (in Russian).
15. Ovechkin A.M. *Regional anesthesia and acute pain management*, 2008, vol. 2, no. 2, pp. 49–62 (in Russian).
16. Ovechkin A.M., Sviridov S.V. *Regional anesthesia*, 2006, vol. 0, pp. 61–75 (in Russian).
17. Rebrova O.Yu. *Statistical analysis of medical data. Application software package Statistica*. Moscow, Media Sfera Publ., 2002. 305 p. (in Russian).
18. Reshetnyak V.K., Kukushkin M.L. Pain: physiological and pathophysiological aspects. In: *Actual problems of pathophysiology (selected lectures)*. Ed. V. Moroz. Moscow, Medicina Publ, 2001, pp. 354–387 (in Russian).
19. Rozhnev E.V. Complications early postoperative period complications of primary total hip arthroplasty. Author. dis. cand. med. sci. Perm', 2007. 28 p. (in Russian).
20. Tyutrin I.I., Pchelincev O.Ju., Shpisman M.N. i dr. *Clinical. Lab. Diagnost.*, 1994, no. 6, pp. 26–27 (in Russian).
21. Tyutrin I.I., Shipakov V.E., Pchelincev O.Ju., Parshin A.N. *Medicine technology*. 1993, no. 5, pp. 27–28.
22. Bae H., Westrich G.H., Sculco T.P., Salvati E.A., Reich L.M. The effect of preoperative donation of autologous blood on deep-vein thrombosis after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br*, 2001, vol. 83, pp. 676–679.
23. Barratt S., Smith R., Kee A. Multimodal analgesia and intravenous nutrition preserves total body protein following major upper gastrointestinal surgery. *Reg. Anesth. Pain Med.*, 2002, vol. 27, pp. 15–22.
24. Beattie W.S., Badner N.H., Choi P. Epidural anesthesia reduces postoperative myocardial infarction: a metaanalysis. *Anesth Analg*, 2001, 93, pp. 853–858.
25. Block B., Liu S., Rowlingson A. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a metaanalysis. *JAMA*, 2003, 290, pp. 2455–2463.
26. Brookenthal K., Freedman K., Lotke P. et al. A metaanalysis

- of thromboembolic prophylaxis in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*, 2001, 16, pp. 293–300.
27. Dobesh P.P. Evidence for extended prophylaxis in the setting of orthopedic surgery. *Pharmacotherapy*, 2004, Jul., 24, pp. 73–81.
28. Kehlet H., Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br. J. Anaesth.*, 2001, vol. 87, pp. 62–72.
29. Park W.Y., Thompson J.S., Lee K.K. Effect of epidural anesthesia and analgesia on perioperative outcome: a randomized, controlled Veterans Affairs cooperative study. *Annals of Surgery*, 2001, 234, pp. 560–569.
30. Rigg J.R., Jamrozik K., Myles P.S. et al. Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomized trial. *Lancet*, 2002, 359, pp. 1276–1282.
31. Rogers A., Walker N., Schug S. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural and spinal anesthesia: results from overview of randomized trials. *BMJ*, 2000, 321, pp. 1–12.
32. Sharrock N., Salvati E. Hypotensive epidural anesthesia to total hip arthroplasty: a review. *Acta Orthop Scand*, 1996, 67, pp. 91–107.
33. Strebel N., Prins M., Agnelli G., Buller H. Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in elective hip surgery? *Arch. Intern. Med.*, 2002. vol. 162, no. 13, pp. 1451–1456.
34. Urwin S., Parker M., Griffiths R. General versus regional anaesthesia for hip fracture surgery: a meta-analysis of randomized trials. *Br. J. Anaesth.*, 2000, vol. 84, pp. 450–455.

Borin V.V. (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Shipakov V.Ye., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Karmanov I.M., Tomsk Regional Clinical Hospital, Tomsk, Russian Federation.

Kukovyakin A.A., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Borin V.V.**, Ph. +7-913-828-5800; e-mail: borinvladislav@yandex.ru.