УДК 616.25-002.3: 616-005.1-08

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ СИНДРОМЕ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ С ЭМПИЕМОЙ ПЛЕВРЫ

[1,2]Дударев А.А., [2]Дударев В.А.

[1]КГБУЗ «Красноярская Межрайонная Клиническая Больница № 20 им. И.С. Берзона», Красноярск;
[2]ФГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, e-mail: dudarev-va@yandex.ru

Проведен анализ результатов обследования 69 пациентов. Первую группу составили 39 (56,5%) пациентов, с тотальной формой эмпиемы плевры без свища, вторую группу – 30 (40,5%) больных с тотальной формой эмпиемы плевры и наличием бронхогенного свища. Комплекс проводившихся исследований включал определение плазменной концентрации оксида азота (NO) в качестве маркера функционального состояния эндотелия и маркеров внутрисосудистого свертывания крови (ВСК) и исследование показателей гемостаза. Установлено, что у больных с эмпиемой плевры на фоне выраженного синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) возникает гиперкоагуляционный сдвиг в системе гемостаза. В клеточном звене он проявляется тромбоцитозом и повышенной реактивностью тромбоцитов. В плазменном звене отмечается нарастание концентраций тромбогенных белков при недостаточности фибринолиза. В результате коагулопатии потребления возникают кровотечения. Деструктивные осложнения эмпиемы угнетают фибринолиз, способствуют прогрессированию микротромбообразования, что проявляется диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови и повышенным потреблением факторов свертывания. Выраженность гиперкоагуляционного синдрома прямо связана с тяжестью ССВО.

Ключевые слова: гемостаз, синдром системного воспалительного ответа, эмпиема плевры

THE HEMOSTATIC SYSTEM AT SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME IN PATIENTS WITH PLEURAL EMPYEMA

[1,2]Dudarev A.A., [2]Dudarev V.A.

[1]KGBUZ «Krasnoyarskaya Interdistrict Clinical Hospital № 20 of. I.S. Berzona», Krasnoyarsk;
[2]V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, e-mail: dudarev-va@yandex.ru

The study included 69 patients. The first group consisted of 39 (56,5%) patients with the total form of pleural empyema without fistula, the second group was 30 (40,5%) patients with a total form of pleural empyema and bronchogenic fistula. The complex research included a determination of plasma concentrations of nitric oxide (NO) as a marker of endothelial function and markers of intravascular coagulation (IC) and the study of hemostasis. It has been established that patients with pleural empyema on the background of clinically apparent systemic inflammatory response syndrome (SIRS) occurs hypercoagulable shift in the hemostatic system. In the cellular link it is manifested like thrombocytosis and increased platelet reactivity. As for the plasma link, the fibrinolysis insufficiency leads to increasing in the concentration of proteins in the thrombogenic proteins. As a result of consumption coagulopathy bleeding occurs. Destructive complications of empyema depress fibrinolysis, contribute to the progression of microthrombogenesis that is shown by disseminated intravascular coagulation and increased consumption of clotting factors. Intensity of hypercoagulation syndrome is directly related to the severity of SIRS.

Keywords: hemostasis, systemic inflammatory responce syndrome, pleural empyema

Понятие «синдром системного воспалительного ответа» (SIRS;ССВО) введено в 1992 г. на совместном заседании Американского общества критической медицины и общества торакальных врачей, посвященном проблемам сепсиса [6]. Участниками этой генерализованной реакции, индуцированной провоспалительными цитокинами, становятся сосудистый эндотелий, гепатоциты, форменные элементы крови, тканевые макрофаги, плазменные системы гуморальной регуляции и жизнеобеспечения. Обязательным компонентом ССВО является активация системы гемостаза с интенсификацией внутрисосудистого свертывания крови (ВСК) [7, 8]. В основе гиперкоагуляционного сдвига в системе гемостаза при ССВО лежат морфофункциональные изменения сосудистого эндотелия, высвобождение в кровь тканевого фактора (тромбопластина) и острофазная гиперпродукция тромбогенных белков крови [1, 2]. Большую роль играют тромбоциты, которые в условиях ССВО активируются, прилипают к внутренней поверхности микрососудов, агрегируют, образуя основу для внутрисосудистого осаждении фибрина, и реализуют рилизингреакцию, придающую процессу лавинообразный характер [3]. Выраженность ВСК при ССВО может варьироваться от латентно протекающих процессов до острых катастрофических форм с нарушениями микроциркуляции и последующим развитием полиорганной недостаточности и(или) кровотечений вследствие коагулопатии потребления [4, 5]. Для эволюции и исходов возникающего при ССВО ВСК решающую роль играют системы физиологического контроля жидкого состояния крови – антисвертывающая и фибринолитическая [5], а также синтезируемые эндотелием

факторы, регулирующие функциональное состояние тромбоцитов [2, 4].

Наличие гипокоагуляционного сдвига в системе гемостаза при гнойно-воспалительных заболеваниях легких является установленным фактом [3]. Ранее нами было доказано, что этот сдвиг гемостаза закономерно сопровождается явлениями латентно протекающего ВСК [6]. Установлено также, что активной эмпиеме легкого сопутствуют значительные количественные и функциональные изменения циркулирующих тромбоцитов [7]. Однако механизмы регуляции функционального состояния системы свертывания крови при эмпиеме систематически не изучались; этой проблеме посвящены лишь единичные, фрагментарные работы [8]. Кроме того, в проводившихся до сих пор исследованиях изменения системы гемостаза при эмпиеме не рассматривались как компонент ССВО. Между тем интегральная оценка характерных патофизиологических сдвигов, возникающих при активной локальной эмпиеме легкого, является необходимой предпосылкой правильного понимания патогенеза эмпиемы легкого и, следовательно, рационального подхода к корригирующей терапии.

Цель: изучить изменения системы гемостаза и маркеров синдрома системного воспалительного ответа у больных с тотальной эмпиемой плевры.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ результатов обследования и лечения 69 больных с острой тотальной эмпиемой плевры, находившихся на лечении в отделении торакальной хирургии КГБУЗ «КМКБ им. И.С. Берзона № 20» г. Красноярска с 2005 по 2013 год. Среди наблюдавшихся больных было 50 (72,5%) мужчин и 19 (27,5%) женщин. Средний возраст пациентов составил 46,1 ± 1,5 лет. Первую группу составили 39 (56,5%) пациентов с тотальной формой эмпиемы плевры без свища, вторую группу – 30 (40,5%) больных с тотальной формой эмпиемы плевры и наличием бронхогенного свища.

Комплекс проводившихся исследований включал определение плазменной концентрации оксида азота (NO) в качестве маркера функционального состояния эндотелия и маркеров ВСК. Исследование коагуляционного гемостаза проводилось с помощью следующих тестов: активированного времени рекальцификации плазмы (АВРП) в модификации Баркагана З.С., активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), тромбинового времени , тромбинового времени плазмы и концентрации фибриногена.

Прямая активность АТ III оценивалась по методике Abildard J. и др. (1970) в модификации Бишевского К.М. (1983).

Функциональная активность тромбоцитов оценивалась с помощью следующих тестов: агрегация тромбоцитов с АДФ с графической регистрацией процесса и определением радиуса агрегации. Содержание фактора Виллебранта проводили по Weiss H.J. и др. (1973) в модификации Цигулевой О.А. (1978).

Для выявления внутрисосудистого свертывания крови и определения интенсивности фибринолиза применялись следующие методики: Определение внутреннего (XII-зависимого) фибринолиза по Еремину Г.Ф., Архипову А.Г. (1981), этанолового теста по Godal H.C. и др. (1981), орто-фенантролиновый тест по Елыкову В.А., Момоту А.П. (1987).

Группу сравнения составили относительно здоровые пациенты, которые проходили лечение в абдоминальной хирургии по поводу грыжи передней брюшной стенки без патологии дыхательной системы (n = 15).

При статистической обработке использовали расчет средней арифметической (M) и стандартного (σ) отклонения. Проверку соответствия исследованных показателей нормальному распределению выполняли по критерию согласия (χ^2). Достоверность различий между группами рассчитывали по критерию Стьюдента (*t*). В случаях распределения, отличающихся от нормального, применялся критерий Вилкоксона для связанных выборок и критерий Манна-Уитни – для несвязанных выборок.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты анализа коагулограмм представлены в табл. 1. При локальной эмпиеме в коагуляционном звене время АЧТВ увеличилось до 52,9 ± 1,91 сек ($p < 0,05$), при удлинении ПВ до значений 22,2 ± 0,45 сек, происходило выраженное повышение фибриногена в 1,8 раз и удлинение тромбинового времени до 16,1 ± 0,31 сек. по сравнению с группой сравнения ($p < 0,05$).

В I группе у больных с тотальной эмпиемой плевры без свища существенные и наиболее выраженные изменения имели место в сосудисто-тромбоцитарном звене. Происходило увеличение количества тромбоцитов – до 240 ± 9,34 в л/ 10^9, АДФ агрегация возрастала на 69,3%, зафиксировано увеличение ФВ в 2,3 раза ($p < 0,05$). При исследовании фибринолитической системы отмечалось удлинение времени XIIa зависимого фибринолиза в 3 раза, ортофенантролиновый тест возрастал до 6,7 ± 0,61 г/л 10^{-2}, антитромбин – III снижался до 81,6 ± 2,45% ($p < 0,05$).

Таким образом, у больных I группы отмечались существенные изменения во всех звеньях гемостаза. Они характеризовались гипокоагуляцией с дефицитом К-витаминзависимых и плазменных факторов. Полученные данные свидетельствуют о развившейся гиперфибриногенемии.

При исследовании системы гемостаза у больных II группы выявлены следующие изменения: в коагуляционном звене – время АЧТВ увеличилось до 59,5 ± 1,12 сек., а протромбиновое время возрастало до 25,16 ± 0,32 сек., тромбиновое время возрастало до 17,5 ± 1,28 сек. ($p < 0,05$). Фибриноген умерено возрос до 3,8 ± 0,41 г/л по сравнению с контрольными показателями ($p < 0,05$).

Таблица 1

Показатели гемостаза у больных с тотальной эмпиемой плевры с бронхиальными свищами и без свища

Показатели	Группа сравнения (n = 15)	Тотальная эмпиема без свища (группа I) (n = 39)	Тотальная эмпиема с бронхиальными свищами (группа II) (n = 30)
АЧТВ сек.	44,03 ± 0,65	52,9 ± 1,91*	59,5 ± 1,12**
ТВ сек.	14,54 ± 0,1	16,1 ± 0,31*	17,5 ± 1,28*
ПВ сек.	16,39 ± 0,23	22,2 ± 0,45*	25,16 ± 0,32**
ОФТ г/л 10^{-2}	1,5 ± 0,5	6,7 ± 0,61*	9,8 ± 0,71**
Фибрин. г/л	3,3 ± 0,79	5,8 ± 0,39*	3,8 ± 0,41**
XIIa ф-р мин.	6,0 ± 0,15	17,8 ± 1,74*	32,2 ± 0,91**
АДФ %	44 ± 0,68	74,5 ± 0,85*	50,4 ± 0,77**
К-во тр-в в л 10^9	219 ± 11,5	240 ± 9,34*	192 ± 13,45**
АТ III %	100,8 ± 2,8	81,6 ± 2,45*	97,6 ± 2,77**
ФВ %	92,95 ± 4,5	210 ± 6,91*	135,9 ± 6,71**

Примечание. * – статистически значимые различия по сравнению с группой сравнения ($p < 0,05$); **по сравнению с группой I ($p < 0,05$).

Таблица 2

Маркеры системного воспалительного ответа

Показатели	Норма	I группа (n = 39)	IIгруппа (n = 30)
PCT, нг/мл	2,89 ± 0,83	10,86 ± 4,63*	18,54 ± 3,63**
СРБ, мг/л	2,6 ± 0,14	25,9 ± 3,17*	35,7 ± 3,12**
NO, мкМ/л	44,2 ± 1,4	33,8 ± 1,0*	31,7 ± 1,1**
Лактат (мМоль/л)	0,38 ± 0,2	2,1 ± 0,78*	3,7 ± 0,54**

Примечание. Звездочкой обозначены уровни значимости различий по сравнению с нормой (* $P < 0,05$), по сравнению с группой I (** $P < 0,05$).

В сосудисто-тромбоцитарном звене выявлено снижение количества тромбоцитов до 192 ± 13,45 л/10^9, возрастание АДФ-агрегации до 50,4 ± 0,77 % и фактора Виллебранда на 42,1 % ($p < 0,05$).

Исследование фибринолитической системы выявили следующие отклонения: удлинение времени XIIa-зависимого фибринолиза в 5,4 раза, возрастание растворимых фибрин-мономерных комплексов в ОФТ 9,8 ± 0,71 г/л 10^{-2} ($p < 0,05$). Содержание антитромбина III было снижено до 97,6 ± 2,77 %.

У больных II группы выявлена выраженная гипокоагуляция за счет дефицита факторов протромбинового комплекса и других плазменных факторов, в основном II, V, VII, IX, XI, XII, FF, наряду с проявлением умеренной гипер- и дисфибриногемии. Имело место нарушение конечного этапа свертываемости крови. Увеличение концентрации фибрин-мономерных комплексов также усугубляет нарушения гемостаза, блокируя процесс фибринообразования. Это происходит на фоне активации сосудисто-тромбоцитарного звена, сопровождается повышением агрегационной функции тромбоцитов при их нормальном количестве на фоне умеренно выраженного эндотелиоза и угнетения XIIa-зависимого фибринолиза. При этом сохраняется нормальное количество физиологического антикоагулянта антитромбина III.

Результаты анализа количественного и качественного изучения тромбоцитарного звена системы гемостаза продемонстрировали, что в среднем число тромбоцитов в крови у больных с тотальной эмпиемой было достоверно повышено (табл. 1), а у больных II группы число тромбоцитов было умеренно снижено. Важную самостоятельную роль в повышении агрегабильности тромбоцитов играло нарушение физиологической функции эндотелия со значительным снижением плазменной концентрации NO (табл. 2). Об этом свидетельствовало наличие обратных корреляционных взаимосвязей степени агрегации тромбоцитов при слабой стимуляции и ее скорости при обоих видах стимуляции с плазменным уровнем NO (соответственно r = – 0,55; – 0,28 и – 0,32). Корреляционный анализ позволил заключить, что нарастание числа тромбоцитов в циркуляции являлось закономерным компонентом ССВО. Степень спонтанной агрегации прямо коррелировала с СРБ (соответственно r = 0,199). Маркеры системного воспалительного ответа представлены в табл. 2.

Таким образом, динамика изменения основных коагуляционных проб (АЧТВ, ТВ, ПТИ) у больных с состоянием средней степени тяжести течения патологического процесса указывала на развитие подострого ДВС-синдрома, который прогрессировал по мере нарастания степени тяжести состояния больного. Изменения АЧТВ и ТВ, характеризующие активацию коагуляционного звена гемостаза, подтверждались повышенным содержанием РФМК. Вместе с тем отсутствие достоверных изменений в системе плазменных антикоагулянтов свидетельствовало о временной компенсации тромбинемии, выявленной у больных с данным вариантом течения острого патологического процесса.

Фаза гипокоагуляции у больных, находившихся в тяжелом состоянии, приобретала неконтролируемый характер, поскольку протекала на фоне угнетенного фибринолиза. При этом фибринолитическая система оказалась не в состоянии ограничивать тромбообразование, вследствие чего образование тромбов не замедлялось, а, наоборот, прогрессировало и диссеминированное микросвертывание приобретало острофазовый характер. Степень нарушений гемокоагуляции зависела от степени тяжести воспалительного процесса. В частности, у пациентов с полиорганной недостаточностью (группа II – больные в крайне тяжелом состоянии) нарушения регуляции агрегатного состояния крови приобретали характер коагулопатии. Потребление факторов протромбинового комплекса при остром синдроме ДВС приводило к снижению протромбинового индекса, особенно в группе больных в крайне тяжелом состоянии, где наблюдалась терминальная фаза ДВС-синдрома с афибриногенемией, осложнившаяся у 4 (1,2%) больных с геморрагическим синдромом.

Выводы

Анализ полученных результатов позволяет сделать вывод, что у больных с деструктивными осложнениями тотальной эмпиемы с бронхиальными свищами происходит снижение функциональной активности тромбоцитов на фоне эндотелиопатии, связанной с острым воспалением в легочной ткани. По мере нарастания степени тяжести заболевания и формирования полиорганной недостаточности наблюдается выраженное снижение агрегационной активности тромбоцитов. Деструктивные осложнения эмпиемы угнетают фибринолиз, способствуют прогрессированию микротромбообразования, что проявляется диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови и повышенным потреблением факторов свертывания.

Список литературы

1. Александров О.В, Райбман В.Н., Гришин В.Л. Роль легкого в становлении реологических свойств крови // Пат. физиол. и эксперим. терап. – 1982. – № 5. – С. 17–20.

2. Баркаган З.С. Основные методы лабораторной диагностики нарушений системы гемостаза / З.С. Баркаган. – Барнаул, 1998. – 127 с. 15.

3. Габбасов З.А., Гаврилов И.Ю., Позин Е.Я., Попов Е.Г. Исследование спонтанной и индуцированной агрегации малыми дозами индукторов агрегации тромбоцитов // Клин. лаб. диагностика. – 1997. – № 5. – С. 21–22.

4. Малахова М.Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации / М.Я. Малахова. – СПб., 1995. – 33 с.

5. Проблемы и гипотезы в учении о свертывании крови / Под ред. Гаврилова О.К. – М., 1985. – 288 с.

6. Соломенников А.В., Топузов Э.Г., Станчиц И.В. и др. Прогностическое значение оценки эндогенной интоксикации в определении риска послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений у больных раком толстой кишки // Эфферентная терапия. – 2002. – Т. 8, – № 3. – С. 41–47.

7. Шойхет Я.Н., Заремба С.В. Коррекция функций фагоцитов у больных острыми абсцессами и гангреной легких // Грудная хирургия. – 2002. – № 3. – С. 36–40.

8. Peiris J.S., Yuen K.Y., Osterhaus A.D., Stohr K. The severe acute respiratory syndrome // N. Eng. J. Med. – 2003. – Vol. 349. – P. 2431–2441.

References

1. Aleksandrov O.V, Rajbman V.N., Grishin V.L. Rol' legkogo v stanovlenii reologicheskikh svojstv krovi // Pat. fiziol. i ehksperim. terap. 1982. no. 5. pp. 17–20.

2. Barkagan Z.S. Osnovnye metody laboratornoj diagnostiki narushenij sistemy gemostaza / Z.S. Barkagan. Barnaul, 1998. 127 p. 15.

3. Gabbasov Z.A., Gavrilov I.Y., Pozin E.Y., Popov E.G. Issledovanie spontannoj i indutsirovannoj agregatsii malymi dozami induktorov agregatsii trombotsitov // Klin. lab. diagnostika. 1997. no. 5. pp. 21–22.

4. Malakhova M.Y. Metod registratsii ehndogennoj intoksikatsii / M.Y. Malakhova. SPb., 1995. 33 p.

5. Problemy i gipotezy v uchenii o svertyvanii krovi / Pod red. Gavrilova O.K. M., 1985. 288 p.

6. Solomennikov A.V., Topuzov E.G., Stanchits I.V. i dr. Prognosticheskoe znachenie otsenki ehndogennoj intoksikatsii v opredelenii riska posleoperatsionnykh gnojno-vospalitel'nykh oslozhnenij u bol'nykh rakom tolstoj kishki // EHfferentnaya terapiya. – 2002. T. 8, no. 3. pp. 41–47.

7. SHojkhet Y.N., Zaremba S.V. Korrektsiya funktsij fagotsitov u bol'nykh ostrymi abstsessami i gangrenoj legkikh // Grudnaya khirurgiya. 2002. no. 3. pp. 36–40.

8. Peiris J.S., Yuen K.Y., Osterhaus A.D., Stohr K. The severe acute respiratory syndrome // N. Eng. J. Med. 2003. Vol. 349. pp. 2431–2441.

Рецензенты:

Попов А.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой мобилизационной подготовки здравоохранения, медицины катастроф, скорой помощи с курсом ПО, Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого., г. Красноярск;

Черданцев Д.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней им. проф. А.М. Дыхно с курсом эндоскопии и эндохирургии ПО, Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, руководитель научно-образовательного центра «Хирургия» Красноярского государственного медицинского университета, г. Красноярск.

Работа поступила в редакцию 30.12.2014.