

© Коллектив авторов, 2003

*Р. М. Ларюшкина, А. И. Рывкин, Т. Г. Глазова, Ю. А. Линькова,
Т. Г. Решетова, Е. О. Сафронова, Т. Б. Соколова, И. К. Томилова*

РОЛЬ ОТКЛОНЕНИЙ КОАГУЛОФИБРИНОЛИТИЧЕСКОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА И ДИСЛИПИДЕМИИ В ПЕРСИСТИРУЮЩЕМ ТЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Государственная медицинская академия, г. Иваново, РФ

Изучено функциональное состояние коагуляционного звена гемостаза во взаимосвязи с показателями липидного спектра сыворотки, уровнем нитрит-анионов в конденсате выдыхаемого воздуха, респираторной активности легких у 120 детей, страдающих бронхиальной астмой, в различные периоды патологического процесса. Выявлена зависимость изучаемых параметров от периода и особенностей течения заболевания. Наиболее выраженные гиперкоагуляционные отклонения зарегистрированы при обострении тяжелой бронхиальной астмы. Детализация сведений о патогенетической значимости изменений системы гемостаза и липидного спектра является предпосылкой к разработке научно-обоснованных методов гемостазиологической коррекции при бронхиальной астме у детей.

Authors studied functional state of hemostasis coagulation link in correlation with serum lipids spectrum, with nitrit-anions level in exhaled air and lung respiratory activity. 120 children with bronchial asthma were examined in different period of pathologic process. Authors showed dependence of studied parameters on the period of disease and on peculiarities of its course. Most significant hypercoagulation occurred in cases of severe bronchial asthma relapse. Detailed information about pathogenetic role system and serum lipids changes is the basement for the scientifically proved methods of hemostasis correction in cases of pediatric bronchial asthma.

Бронхиальная астма (БА) является одной из самых актуальных проблем детской пульмонологии. Несмотря на имеющиеся положительные результаты в изучении патогенеза, диагностики и лечения этого заболевания отмечается неуклонный рост заболеваемости и угрожающих жизни осложнений [1, 5, 8]. Известно, что легкие являются центральным органом регуляции всех звеньев гемостаза, контроля и предупреждения тромбогенеза [2]. В свою очередь взаимодействие и активация факторов свертывания крови происходит на поверхности циркулирующих фосфолипидных мембран [3].

Вместе с тем участие системы гемостаза в иммунновоспалительных процессах не вызывает сомнения, но сложные механизмы изменения гемокоагуляции и их роль в прогрессировании БА у детей требуют дальнейшего изучения, поскольку данные литературы весьма противоречивы.

В связи с этим, раскрытие одного из возможных механизмов, способствующих пролонгированию аллергического воспаления в бронхолегочной системе

с позиции изучения коагуло-фибринолитического звена гемостаза во взаимосвязи с липидным спектром, респираторной и метаболической активностью легких, позволит научно обосновать необходимость разработки обоснованной терапевтической коррекции у детей с БА.

Материалы и методы исследования

Обследовано 120 детей с БА в возрасте от 4 до 15 лет (76 девочек и 44 мальчика), в приступный период — 70 больных, в ремиссию — 50.

Контрольную группу составили 10 здоровых детей аналогичного возраста.

Коагулофибринолитическую систему исследовали методом электрокоагулографии (ЭКоГ) крови и плазмы [12]. Оценку полученной кривой производили по ряду показателей: T_1 — время начала свертывания (характеризующее I и II фазу свертывания крови); T — время формирования фибринового сгустка (отображает III фазу свертывания крови); T_2 (T_1+T) — время всего процесса свертывания; $Tф$ — время стабильного сгустка; VC_1 — скорость образования фибрина на 1-й минуте. Рассчиты-

вали также интегральные индексы [6], с определением фибринолитической активности (ФА), фибринолитического потенциала (ФП) и скорости на 5-й минуте от начала ретракции и фибринолиза (UF5).

Скрининговый фосфолипид-зависимый коагуляционный тест (ФЛЗКТ) включал определение каолинового времени (КВ) свертывания в бедной тромбоцитами плазме [3].

Липидный спектр сыворотки крови исследовали с использованием стандартных наборов фирмы «Konelab» (Финляндия) на анализаторе «FP-901».

Изучение содержания нитрит-анионов (NO^{2-}) в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) и цельной крови производили по методу [13].

Показатели газового состава крови и кислотно-основного состояния капиллярной крови исследовали на аппарате RADIOMETER ABL-50 (Дания).

Мукоцилиарный клиренс (МЦК) исследовали методом [7].

Влаговыведительную функцию легких оценивали по методу [14].

Оценку функции внешнего дыхания осуществляли по компьютерной спирометрии на приборе «SPIROSIFT-3000».

Статистическую обработку данных проводили методом вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Большая часть детей (77,2%) была представлена группой среднетяжелого течения БА, легкая БА диагностирована у 10%, тяжелая — у 12,8%. В качестве причинных факторов сенсibilизации дыхательных путей наиболее часто выступали бытовые (40%) и эпидермальные аллергены (46%). Нередко документировалась поливалентная аллергия (12,4%).

Нами выявлена отчетливая зависимость изучаемых клиничко-функциональных и лабораторных показателей от фазы патологического процесса.

Приступный период БА сопровождался obstructивными нарушениями, наиболее выраженными при обострении среднетяжелой и тяжелой БА (ФЖЕЛ = $75,3 \pm 2,0\%$ и $66,0 \pm 0,5\%$; $\text{ОФВ}_1 = 75,0 \pm 1,5\%$ и $65,4 \pm 3\%$; $\text{МОС}_{75} = 78,8 \pm 4,2\%$ и $64,5 \pm 1,8\%$ соответственно).

Результатом бронхиальной обструкции явилось изменение активной реакции внутренней среды, основным проявлением которой была артериальная гипоксемия. Так, при тяжелой БА PO_2 ($69,4 \pm 1,9$ мм рт. ст.) и sO_2 ($81,2 \pm 0,5\%$) были значительно ниже ($p < 0,05$) аналогичных показателей у детей со среднетяжелым ($\text{PO}_2 = 75,2 \pm 0,7$ мм рт. ст.; $\text{sO}_2 = 88,3 \pm 3,4\%$) и легким вариантом БА ($\text{PO}_2 = 85,2 \pm 1,6$ мм рт. ст.; $\text{sO}_2 = 96,3 \pm 3,0\%$).

В эту фазу наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) снижение МЦК и дефицит объема легочного влаговыведения, максимально выраженные при тяжелой БА ($27,3 \pm 1,6$ мин и $0,075 \pm 0,004$ мл/мин) в сравнении со среднетяжелым ($24,1 \pm 2,3$ мин и $0,089 \pm 0,002$ мл/мин) и легким течением болезни ($19,0 \pm 1,4$ мин и $0,092 \pm 0,006$ мл/мин).

Исследование содержания продуктов окисления оксида азота — NO^{2-} — при обострении БА показало максимальное увеличение их концентрации в КВВ ($0,092 \pm 0,0029$ ммоль/л) и цельной крови ($0,089 \pm 0,003$ ммоль/л) при тяжелой БА в сравнении с легкой ($0,06 \pm 0,003$ ммоль/л и $0,049 \pm 0,002$ ммоль/л соответственно) и среднетяжелой БА ($0,075 \pm 0,004$ ммоль/л и $0,064$ ммоль/л соответственно), что отражало усиленную экспрессию индуцибельной NO-синтазы в очаге воспаления и, соответственно, наивысшую степень активности воспалительного процесса в бронхолегочной системе. По всей видимости, избыточный эндобронхиальный уровень нитритов способствует повреждению мерцательного эпителия, приводя к значительному нарушению очистительной и влаговыведительной функции легких, что подтверждалось наличием тесных корреляционных взаимосвязей между изучаемыми показателями ($r = +0,75$; $r = -0,8$).

Анализ изменений параметров ЭКоГ свидетельствует о наличии признаков гиперкоагуляции во всех трех фазах свертывания крови (рис. 1 и 2), что верифицировалось достоверным ($p < 0,05$) укорочением временных показателей (T_1 $234,0 \pm 19,0$ с; T $120,0 \pm 23,0$ с; T_2 $358,0 \pm 19,0$ с) в сравнении с контролем (T_1 $288,0 \pm 13,0$ с; T $261,0 \pm 20,0$ с; T_2 $576,0 \pm 18,0$ с). Наблюдалось возрастание величины T_f до $207,0 \pm 20,3$ с (у здоровых детей $100,6 \pm 12,0$ с). Отмеченные выше отклонения отражают наличие отчетливой гиперкоагуляции в острый период БА, что подтверждается ускорением образования кровяного сгустка и формирования фибрина, активацией

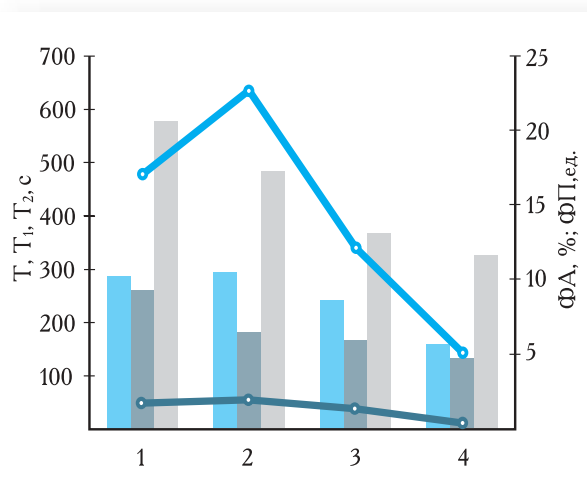


Рис. 1. Уровень показателей прокоагулянтного и фибринолитического звеньев гемостаза у больных бронхиальной астмой в зависимости от тяжести заболевания.

1 — контрольная группа, 2 — легкая БА, 3 — среднетяжелая БА, 4 — тяжелая БА, — ФА, — ФП, ■ T_1 , ■ T , ■ T_2 .

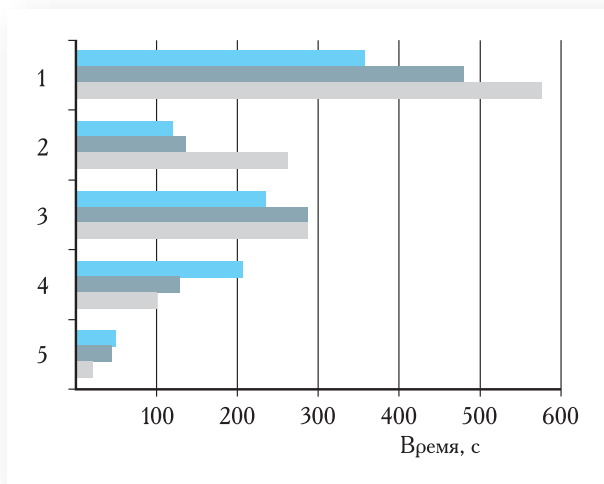


Рис. 2. Уровень параметров электрокоагулограммы и фибринолиза у больных бронхиальной астмой в зависимости от периода заболевания.

■ обострение БА, ■ ремиссия БА, ■ контрольная группа, 1 — время конца свертывания крови, 2 — время фибринообразования, 3 — время начала свертывания крови, 4 — время стабильного сгустка, 5 — фибринолитическая активность.

III фазы и увеличением времени от конца видимого свертывания до начала ретракции.

Следует отметить, что хотя ретракция и фибринолиз возникали с запозданием, интенсивность этих процессов за первые 5 мин у детей в период обострения БА была значительно выше ($0,2 \pm 0,03$ ед.), чем у здоровых детей.

Фибринолитическая система у больных характеризовалась выраженной активацией, что проявлялось повышением ФА до $26,3 \pm 2,0\%$ и ФП до $2,0 \pm 0,01$ ед. в сравнении с контролем ($15,1 \pm 2\%$ и $1,0 \pm 0,02$ ед. соответственно). Это явление при развившейся гиперкоагуляции отражает состоятельность плазминовой системы, направлено на растворение и элиминацию тромбоцитарно-фибриновых агрегатов и является, по-видимому, прогностически благоприятным признаком.

Выявленная гиперкоагуляционная направленность сопровождалась также нарушениями фосфолипидной активации свертывания крови, о чем свидетельствовало удлинение КВ в период обострения до $117,8 \pm 6,3$ с, превышающее контрольные значения ($94,0 \pm 8,5$ с) в 1,2 раза. Изменение в этом тесте косвенно указывает на несостоятельность фосфолипидных мембран плазмы, связанную с блокадой микроциркуляции и убылью их из кровотока [3].

Доказано, что отдельные фракции липидов, в частности, холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), обладают способностью абсорбироваться на поверхности мембран и, тем самым, изменять последовательность фосфолипидов (ФЛ), нарушая при этом реакции взаимодействия факторов свертывания

с ионами кальция на поверхности плазматических фосфолипидных мембран [9, 10].

Липидограмма в острую фазу БА характеризовалась повышением в сыворотке крови концентрации ХС ($4,2 \pm 0,2$ ммоль/л), ТГ ($0,9 \pm 0,1$ ммоль/л) и β -липопротеидов (β ЛП) ($33,1 \pm 1,0$ ммоль/л) в сравнении со здоровыми детьми ($3,9 \pm 0,21$ ммоль/л; $0,59 \pm 0,04$ ммоль/л и $27,8 \pm 0,35$ ммоль/л соответственно).

Напротив, содержание ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) у больных в период обострения БА было снижено вдвое ($1,2 \pm 0,04$ ммоль/л) по сравнению со здоровыми. Уменьшение этого класса липопротеидов, включающего в своем составе наибольший удельный вес ФЛ, может быть обусловлено уменьшением их продукции и изменением функциональных возможностей сурфактанта, так как ФЛ являются основным структурно-функциональным компонентом пленки, выстилающей альвеолы, и в их метаболизме легкие принимают наиболее активное участие [11].

Выявленная дислипидемия, по всей вероятности, меняет физико-химические свойства плазматических мембран, что закономерно отражается на их прокоагулянтной активности [10].

Итак, гемокоагуляционный потенциал в острый период БА формирует повышенная свертывающая способность и усиление противодействующих тромбообразованию систем в сочетании с нарушением фосфолипидной активации свертывания крови.

Можно предположить, что повышение коагуляционных свойств в острую фазу заболевания обусловлено запуском внутрисосудистой и тканевой систем протромбинообразования в результате усиленного поступления в кровеносное русло продуктов аллергического воспаления и тканевого тромбопластина, основным местом синтеза которых является микроциркуляторное русло легких.

Выявленная в период обострения БА гиперкоагулолабильность, с одной стороны, служит, по-видимому, отграничению воспалительного процесса в бронхолегочной системе за счет ускоренного образования фибрина в III фазу гемокоагуляционного каскада — неотъемлемого компонента любого воспаления. С другой стороны, активация противодействующих тромбообразованию систем представляет довольно значительный фибринолитический резерв, который в условиях патологии может служить существенной компенсаторной реакцией, предотвращающей возникновение внутрисосудистого свертывания крови.

Выявленные отклонения коагулофибринолитического звена гемостаза и липидного спектра сыворотки были детерминированы не только периодом, но и степенью тяжести БА.

Наиболее глубокие нарушения гемостатического баланса выявлены нами при обострении тяжелой БА, причем в этой группе больных выявлена диссоциация между высокой коагуляционной (T_1 $157,2 \pm 30,0$ с;

T_1 $132,0 \pm 16,1$ с; T_2 $324,0 \pm 15,0$ с) и сниженной фибринолитической активностью крови (ФА $8,6 \pm \pm 0,9\%$, ФП $0,6 \pm 0,05$ ед.), что отражало разбалансированность свертывающего и противосвертывающего потенциала крови. Существенное укорочение T_1 , отражающее начальные этапы коагуляционного каскада, свидетельствует, скорее всего, об ускорении образования протромбиназы и циркуляции в кровотоке активированных факторов свертывания. Избыточная и длительная стимуляция фибрино- и тромбообразования приводила, на наш взгляд, к истощению плазминовой системы и углублению негативных коагуляционных сдвигов.

Острый период среднетяжелой БА в сравнении с тяжелой характеризовался менее выраженными отклонениями агрегатного состояния крови (T_1 $239,9 \pm 15,0$ с; T $165,0 \pm 9,0$ с; T_2 $367,2 \pm 20$ с) и системы фибринолиза (ФА 17% ; ФП $1,4$ ед.).

Минимальные гемостазиологические сдвиги (T_1 $294,2 \pm 21,0$ с; T $180,7 \pm 18$ с; T_2 $479,1 \pm 29$ с) на фоне выраженной активации плазминовой системы (ФА $22,6 \pm 2,8\%$; ФП $2,1 \pm 0,45$ ед.) зарегистрированы при обострении легкой БА.

Липидный спектр характеризовался обратной направленностью изменений, а именно легкая БА отличалась максимальным приростом уровня ТГ ($1,5 \pm 0,6$ ммоль/л) и β ЛП ($37,2 \pm 0,6$ ммоль/л) и убылью ХСЛПВП ($0,9 \pm 0,1$ ммоль/л) в сравнении со среднетяжелым и тяжелым вариантом заболевания.

Следовательно, указанные выше сдвиги показателей ЭкоГ, фосфолипидной активации свертывания крови являются, на наш взгляд, признаками тромбофилического состояния и характеризуют развивающийся ДВС-синдром, что также подтверждается выявленным снижением отношения структурных и хронометрических параметров ЭкоГ крови и плазмы у большинства больных (64%) в период обострения. Это свидетельствует об утрате эритроцитами способности корректировать коагуляционный потенциал и отражает, по мнению Д. М. Пучиньяна [12], латентно текущий ДВС-синдром, который, по всей видимости, является следствием чрезмерной выраженности процессов свертывания крови.

По данным определения как отдельных параметров, так и интегральных индексов по мере утяжеления БА свертывающая активность крови прогрессивно нарастала, тогда как ФП истощался. Депрессия фибринолиза при нарастающей гиперкоагуляции отражает срыв компенсаторного напряжения плазминовой системы и ее истощение при тяжелом варианте заболевания, в то время как легкая БА характеризовалась выраженной ее активацией.

В ремиссию БА, несмотря на отсутствие клинических проявлений, сохранялись признаки периферической бронхиальной обструкции (MOC_{75} $=78,1 \pm \pm 2,3\%$) и замедление МЦК ($15,2 \pm 0,8$ мин). Наряду с этим, регистрировалось более низкое, по сравнению со здоровыми детьми, PO_2 в крови ($78,9 \pm \pm 3,5$ мм рт.ст.).

В эту фазу заболевания показатели эндобронхиальной концентрации нитритов снижались ($0,043 \pm \pm 0,005$ ммоль/л), в то время как в цельной крови нормализации их уровня не происходило ($0,054 \pm \pm 0,002$ ммоль/л).

Изменения в системе гемостаза сохранялись, однако степень их выраженности была меньшей.

Обращала на себя внимание особенность кинетики свертывания крови в эту фазу заболевания, что проявлялось укорочением продолжительности свертывания крови преимущественно за счет конечного этапа и повышения интенсивности фибринообразования в 1-ю минуту III фазы ($1,3 \pm 0,2$ ед.).

ФА удерживалась на достаточно высоком уровне ($20,0 \pm 1,5\%$), сохранялась активация III фазы свертывания, о чем свидетельствовало уменьшение времени формирования фибринового сгустка (T $137,7 \pm 20,0$ с).

В этот период отмечалось уменьшение отклонений фосфолипидной активации свертывания крови, КВ укорачивалось до $96,6 \pm 8,7$ с.

В липидном спектре плазмы наблюдалась нормализация уровней ХС ($3,9 \pm 0,2$ ммоль/л), β ЛП ($28,8 \pm 1,7$ ммоль/л), ХСЛПВП ($1,58 \pm 0,2$ ммоль/л) при сохраняющемся увеличенным уровне ТГ ($0,8 \pm 0,09$ ммоль/л), что, очевидно, свидетельствовало об определенных сдвигах в иммунной системе, так как с этой фракцией липидов связывают либерацию арахидоновой кислоты, которая является предшественником целой серии вновь образующихся медиаторов аллергии [4].

Отсутствие полного восстановления клинико-функциональных и лабораторных параметров в этот период заболевания свидетельствует, скорее всего, о персистировании аллергического воспаления в бронхолегочной системе.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что у детей с БА наблюдаются существенные и взаимосвязанные сдвиги в состоянии гемокоагуляции и липидном спектре сыворотки. Нарушения в системе гемостаза в наибольшей степени проявлялись у больных с тяжелой БА, что обусловлено длительно персистирующим воспалением в бронхолегочной системе и выраженной гипоксией. Это предположение подтверждается наличием тесных корреляционных взаимосвязей гемостазиологических отклонений с показателями функции внешнего дыхания ($r = +0,8$) и параметрами газового состава крови ($r = +0,75$).

Тесная взаимосвязь процессов нитрит-образования и свертывания крови ($r = -0,9$) позволяет предположить, что NO, являясь маркером активности аллергического воспаления, может одновременно служить индикатором нарушений регуляции агрегатного состояния крови.

Гипоксемия, являющаяся результатом бронхиальной обструкции, приводит к обширному повреждению эндотелия легочных сосудов и сопровождается выделением целого ряда биологически активных субстанций, что наряду с компонентами иммунного

воспаления является пусковым моментом в активации функций тромбоцитов. Они в свою очередь не только «запускают» внутрисосудистое свертывание, но и поддерживают воспалительные реакции в легких, становясь непосредственным участником этих процессов [4].

Из-за непрерывного образования микросгустков в сосудах микроциркуляции и снижения фибрино-тромболизиса могут нарушаться метаболизм, нормальное диффундирование кислорода через капиллярную стенку, что усугубляет гипоксию, которая в свою очередь способствует тромбообразованию [2].

Выводы

1. При БА выявляются изменения показателей свертывающего, противосвертывающего компонентов системы гемостаза, липидного спектра сыворотки и фосфолипидной активации свертывания крови, детерминированные периодом и тяжестью патологического процесса.

2. Сохраняющиеся изменения коагуляционного звена гемостаза в стадии клинической ремиссии, возможно, способствуют пролонгированию хронического аллергического воспаления в бронхолегочной системе.

3. Сопряжение гемокоагуляционных отклонений с показателями функции внешнего дыхания, отражающими обструктивные нарушения, параметрами газового состава крови, уровнем метаболитов NO свидетельствует, по-видимому, о патогенетической связи выявленных гемостазиологических изменений в персистенции хронического аллергического воспаления и диктует необходимость поиска средств

направленной терапевтической коррекции у детей с БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин И. И. // Педиатрия. — 1995. — № 5. — С. 74—76.
2. Балуда В. П., Балуда М. В., Деянов И. И., Плещищев И. К. Физиология системы гемостаза. — М., 1995.
3. Баркаган З. С. Основы диагностики нарушений гемостаза. — М., 1999.
4. Бронхиальная астма / Под ред. А. Г. Чучалина. — В 2 томах. — М., 1997.
5. Бронхиальная астма у детей / Под ред. С. Ю. Каганова — М., 1999.
6. Ветлицкая Н. А., Баирова В. С., Леванович В. В. // Вестн. хирургии. — 1989. — № 8. — С. 83—87.
7. Власова А. С. Применение лекарственных веществ на основе крахмально-агарового геля в диагностике заболеваний легких: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Иваново, 1991. — 22 с.
8. Генне Н. А. // Consilium medicum. — 2001. — № 3. — С. 133—138.
9. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. — 2-е изд. — С.-Петербург, 1993.
10. Лоскутова С. А., Чупрова А. В. // Педиатрия. — 2000. — № 2. — С. 105—108.
11. Нестеров Е. Н., Паневская Г. Н. // 6-й Нац. Конгресс по заболеваниям органов дыхания. — Новосибирск, 1996. — С. 1728.
12. Пучиньян Д. М. // Физиология человека. — 1995. — № 2. — С. 98—103.
13. Фланаган Р. Дж., Брейтуэйт Р. А., Браун С. С., Уиддон Б. Основы аналитической токсикологии. — ВОЗ, Женева, 1997. — 7 с.
14. Яковлева О. А., Тертыйшина Е. В. // Тер. архив. — 1991. — № 12. — С. 11—14.