

Н. Э. ПЕТРОСЯН, Н. А. БЕЛЯКОВ*, Э. А. ПЕТРОСЯН, Т. В. ГАЙВОРОНСКАЯ

ИССЛЕДОВАНИЕ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА ПРИ ФЛЕГМОНАХ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ГЕМОКОРРЕКЦИИ

Кафедра оперативной хирургии Кубанского государственного медицинского университета,

**Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования*

Нарушение гемостаза является одним из серьезных осложнений при инфекционно-воспалительных процессах челюстно-лицевой области [4]. Факторами риска развития этих осложнений может служить склонность больных к тромбообразованию.

Современные знания о системе гемостаза позволяют рассматривать ее как одну из важнейших защитных реакций организма в ответ на гнойную инфекцию [5]. Нередко при развитии флегмон ЧЛО возникают такие осложнения, как контактный одонтогенный медиастенит, острый одонтогенный сепсис, тромбоз лицевого вена и пещеристого синуса [1], что требует проведения серьезных исследований в плане проведения профилактики и лечения данных осложнений.

Применяемые в настоящее время методы детоксикации с использованием натрия гипохлорита позволяют моделировать работу монооксигеназной системы печени [6]. Использование различных вариантов ее применения для изучения ответной реакции организма является интересным и новым исследовательским разделом в области гемокоррекции при данной патологии.

Известно, что характерным признаком расстройств в системе гемостаза при гнойно-воспалительных заболеваниях является выраженное угнетение фибринолитической системы крови [3, 7].

Фибринолитическая, или плазминовая, система представляет собой ферментную систему, вызывающую прогрессирующее асимметричное расщепление фибриногена и фибрина. Главным действующим началом этой системы является протеолитический фермент – плазмин, содержащийся в плазме в виде профермента – плазминогена. Активация плазминогена, как и свертывания крови, может осуществляться по внешнему и по внутреннему механизму. Основными активаторами внешнего механизма являются тканевый эндотелиальный плазминогеновый активатор, на долю которого приходится около 70% общей активаторной активности, а также другие активаторы – продуцируемая в юктагломерулярном аппарате почек урокиназа и активаторы из других тканей и клеток крови (моноцитов, тромбоцитов и др.). В отличие от этого внутренняя активация плазминогена частично осуществляется комплексом фактора XIIa с калликреином (так называемый «XIIa-зависимый фибринолиз») и частично другими механизмами, в том числе и антикоагулянтным комплексом «протеины C+S».

Для оценки состояния внешнего механизма активации фибринолитического звена гемостаза у больных с флегмонами ЧЛО после применения различных методов гемокоррекции исследовали состояние плазминовой системы крови в виде времени спонтанного эуглобулинового лизиса (СЭЛ), который отражает активность фибринолиза в условиях исключения ингибирующего действия антиплазминов.

Цель исследования – изучить состояние фибринолитического звена гемостаза у больных с флегмонами ЧЛО при применении различных методов гемокоррекции.

Материалы и методы исследования

С учетом цели исследования в работе обследованы 83 больных с флегмонами ЧЛО. Больные поступали в стационар на высоте развития гнойного процесса. Сразу после поступления больных проводили радикальное вскрытие гнойного очага, ревизию и адекватное дренирование заинтересованных клетчаточных пространств, удаление причинного зуба. Объем оперативного вмешательства и выбор оптимального доступа зависели от локализации и распространенности флегмоны.

В зависимости от проводимого лечения больные были разделены на 3 группы. В I, контрольную группу вошли 30 больных с флегмонами ЧЛО, которым проводилось традиционное лечение, куда входило назначение антибактериальной, инфузионной терапии и физиотерапии.

Во II, основную группу вошли 29 больных, в схему традиционной терапии которых включали применение натрия гипохлорита (НГХ), как для местного лечения раны, так и для общей гемокоррекции в виде внутривенного введения НГХ и окисленной аутокрови.

В III группу, сравнения, вошли 24 больных, в схему традиционной терапии которых включали применение НГХ для местного лечения гнойной раны, а для общей гемокоррекции – только экстракорпорально окисленную НГХ аутокровь внутримышечно.

У больных I, контрольной группы на фоне традиционной терапии в качестве санирующего и диализирующего раствора использовали раствор фурациллина (1:5000).

Аутогемотерапию экстракорпорально окисленной крови проводили в течение 6 дней через день после вскрытия флегмоны: 1-е введение – 3 мл НГХ + 18 мл крови; 2-е – 6 мл НГХ + 15 мл крови; 3-е – 9 мл НГХ + 12 мл крови; 4-е – 12 мл НГХ + 9 мл крови; 5-е – 15 мл НГХ + 6 мл крови; 6-е – 18 мл НГХ + 3 мл крови. Для окисления крови использовали 0,06%-ный раствор НГХ. Данная процедура, как правило, проводится до наложения вторичных швов.

Количество инфузий во II и III группах определялось индивидуальными особенностями течения заболевания и эффективностью проводимой терапии в целом, и в среднем оно составляло не менее 3 инфузий.

Для изучения региональных лабораторных показателей нормы нами была выделена IV группа, клинически здоровых лиц (18 человек).

Определение активности АТ-III проводили по способности исследуемой плазмы инактивировать

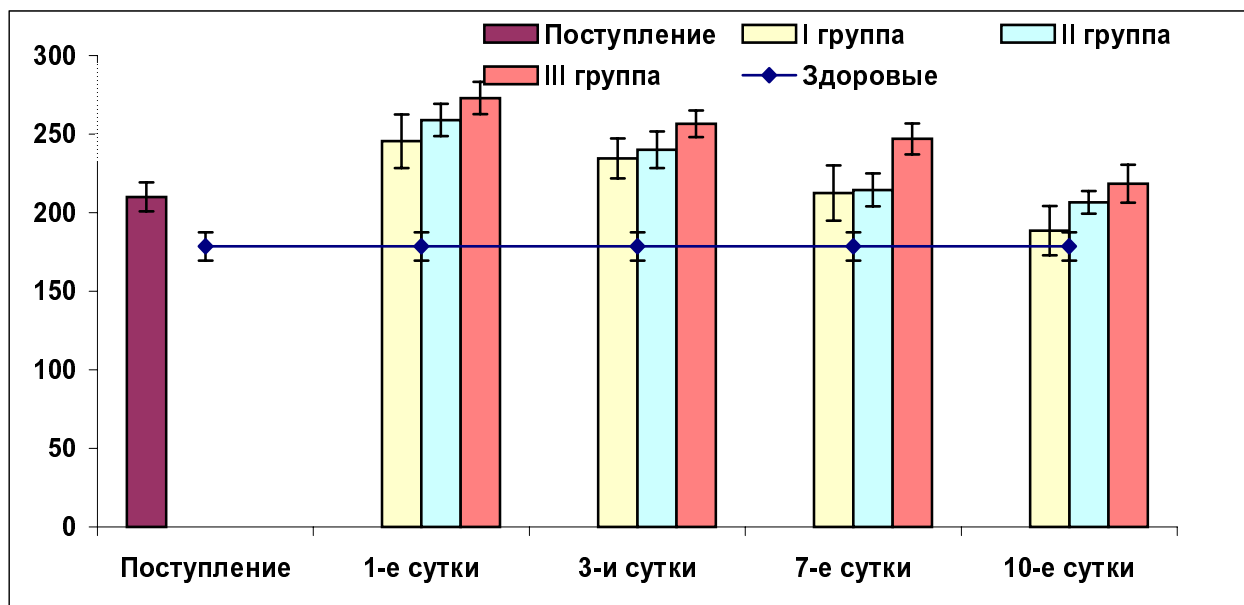


Рис. 1. Динамика изменения времени СЭЛ у больных с флегмонами ЧЛО при применении различных методов гемокоррекции

тромбин (Антитромбин-тест, «Технология-Стандарт», Барнаул). Единица измерения – % от активности АТ-III в крови человека.

Исследование фибринолитического звена гемостаза проводили путём определения времени спонтанного зуглобулинового лизиса (СЭЛ), который отражает активность фибринолиза в условиях исключения ингибирующего действия антиплазминов (Фибринолиз-тест, «Технология-Стандарт», Барнаул).

Изучение активности Хагеман фактор-зависимого фибринолиза (XIIa-3Ф) проводили по методике Г. Ф. Еремина, А. Г. Архипова (1979) в модификации А. Н. Копылова (1981).

Результаты исследований

При поступлении в стационар у больных с флегмонами ЧЛО отмечается удлинение времени зуглобулинового лизиса до $210,5 \pm 9,2$ мин против $178,5 \pm 9,1$ мин у здоровых лиц ($p < 0,05$) (рис. 1), что свидетельствует об угнетении фибринолитической активности крови по внешнему пути, по-видимому, за счет угнетения активности клеточного и тканевого активатора плазминогена.

Согласно результатам, представленным на рис. 1, видно, что после вскрытия гнойного очага у больных в I группе наблюдается дальнейшее достоверное удлинение времени зуглобулинового лизиса в течение всего срока заболевания ($p < 0,01$). При этом необходимо отметить, что максимальные изменения со стороны данного показателя приходятся на 1-е сутки, когда время зуглобулинового лизиса удлиняется до $245,45 \pm 17,08$ мин против $178,5 \pm 9,1$ мин у здоровых лиц ($p < 0,01$). В последующие сроки происходит постепенное укорочение времени зуглобулинового лизиса, однако данный показатель остается по-прежнему достоверно высоким относительно здоровых лиц вплоть до 7-х суток ($p < 0,05$).

Во II и III группах отмечается более выраженное удлинение времени зуглобулинового лизиса, который превышает уровень данного показателя у здоровых лиц ($p < 0,01$). При этом надо отметить, что удлинение времени зуглобулинового лизиса в III группе превышает по времени данный показатель во II группе. После максимального удлинения показателя во II и III группах происходит также медленное укорочение времени

зуглобулинового лизиса в рассматриваемых группах, которые, однако, так и не приходят к уровню здоровых лиц на 10-е сутки ($p < 0,01$).

При рассмотрении двух предложенных методов гемокоррекции следует отметить, что у больных во II группе, где использовали инфузию НГХ и экстракорпорально окисленной аутокрови, наблюдается более ускоренное укорочение времени зуглобулинового лизиса по сравнению с больными, где использовали внутримышечное применение экстракорпорально окисленной аутокрови. Данный механизм, по-видимому, можно объяснить, во-первых, активацией фибринолитической активности плазмы по внешнему пути, которая обусловлена массивным высвобождением активатора трансформации плазминогена в плазмин из клеток крови и тканей. Во-вторых, подобный эффект инфузий НГХ и экстракорпоральной окисленной аутокрови можно объяснить прямым окислительным действием натрия гипохлорита на фибриноген крови, в результате чего происходит быстрое расщепление фибрина с повышенным выведением продуктов деградации фибрина из сосудистого русла. Это является единственным отличием в механизме двух предлагаемых методов гемокоррекции, который дает более раннюю активацию фибринолитической системы гемостаза.

Согласно результатам, представленным на рис. 2, видно, что при поступлении в стационар у больных с флегмонами ЧЛО наблюдаются выраженные сдвиги XIIa-3Ф в виде удлинения времени лизиса сгустка до 75 ± 4 мин против 9 ± 1 мин у здоровых ($p < 0,001$), что свидетельствует об угнетении фибринолитического потенциала системы гемостаза.

На 1-е сутки заболевания сразу после вскрытия и дренирования флегмон у больных I группы отмечается постепенное укорочение времени лизиса, однако оно по-прежнему оставалось достоверно высоким относительно уровня здоровых лиц вплоть до 10-х суток ($p < 0,001-0,05$).

У больных II группы уже на 1-е сутки наблюдается угнетение XIIa-3Ф, которое превышает уровень у здоровых лиц в 10,2 раза ($p < 0,001$). На фоне проводимой инфузионной терапии НГХ+аутогемотерапии окисленной кровью происходит заметное снижение угнетения фибринолитической системы крови, проявляющееся

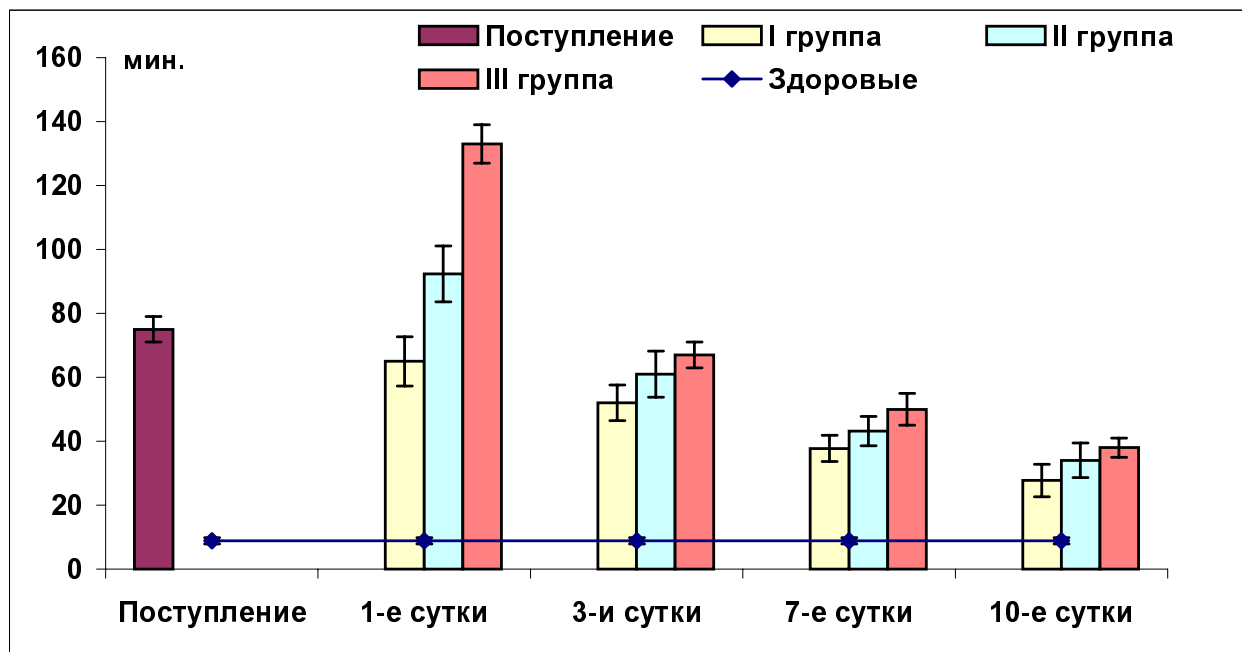


Рис. 2. Динамика изменений XIIa-3F у больных с флегмонами ЧЛО при применении различных методов гемокоррекции

достоверным укорочением времени XIIa-3F относительно друг друга ($p < 0,05$). Однако показатели XIIa-3F по-прежнему оставались достоверно высокими относительно уровня здоровых лиц вплоть до 10-х суток ($p < 0,001-0,05$). Подобный механизм, по-видимому, может происходить по внешнему и внутреннему пути. При этом по внешнему пути активация происходит за счет массивного высвобождения тканевого фактора из цитоплазматических мембран и тканевого активатора трансформации плазминогена в плазмин, а по внутреннему пути – путем трансформации фактора XII в его активную форму (XIIa), который, в свою очередь, стимулирует трансформацию плазминогена в плазмин путем усиления трансформации прекалликреина. Согласно данной гипотезе происходит быстрое расщепление фибрина с ускоренным выведением ПДФ из сосудистого русла.

У больных III группы на 1-е сутки наблюдается угнетение XIIa-3F, которое превышает уровень у здоровых лиц в 14,8 раза ($p < 0,001$). На фоне проводимой внутримышечной аутогемотерапии окисленной кровью происходит выраженное снижение угнетения фибринолитической системы крови, проявляющееся достоверным укорочением времени XIIa-3F относительно друг друга ($p < 0,05$). Однако показатели XIIa-3F по-прежнему оставались достоверно высокими относительно уровня здоровых лиц вплоть до 10-х суток ($p < 0,001-0,05$). Подобная динамика изменения показателя XIIa-3F, по-видимому, имеет те же механизмы.

Таким образом, обобщая результаты исследования в группе больных, где использовали традиционные методы лечения, можно констатировать серьезные изменения в системе плазменно-коагуляционного звена гемостаза у больных с флегмонами ЧЛО. Подобные изменения характерны для переходной стадии ДВС-крови, когда присутствуют только лабораторно диагностируемые изменения в системе гемостаза с высоким риском тромбообразования. Поэтому срочная коррекция выявленных гемокоагуляционных нарушений – одно из главных требований, которое необходимо соблюдать при комплексном лечении данной категории больных.

В то же время у больных основной группы, где использовали инфузионную терапию с применением НГХ+аутогемотерапии окисленной кровью, происходит активация противосвертывающей системы крови за счет активации фибринолитической активности крови что проявляется тенденцией к умеренной гипокоагуляции. Подобные изменения можно характеризовать как снижение степени выраженности лабораторных признаков ДВС-крови.

Схожим, но более выраженным действием на систему гемостаза оказалось применение у больных с флегмонами ЧЛО только аутогемотерапии окисленной аутокрови.

Исходя из вышеизложенного, механизм действия натрия гипохлорита и окисленной аутокрови на систему гемостаза можно представить в виде воздействия на фазу фибринообразования с нарушением процесса полимеризации фибрин-мономеров и активацией фибринолитической активности крови по внутреннему и внешнему пути.

Полученные результаты могут свидетельствовать, что натрия гипохлорит обладает антитромбопластинным, антитромбиновым действием и тормозит переход фибриногена в фибрин. Все это свидетельствует о том, что натрия гипохлорит может влиять на тромбоцитарно-сосудистое звено гемостаза (угнетая агрегацию и адгезивность тромбоцитов и эритроцитов) за счет окислительной модификации натрия гипохлорита аминокислотных остатков в белках с последующим глубоким изменением белковой структуры, что приводит к агрегации и фрагментации белков. Вероятно, первичными центрами такой модификации являются серосодержащие (цистеин, метионин и цистин) и ароматические (триптофан, тирозин и гистидин) аминокислотные остатки. Аналогичные изменения могут наблюдаться в белках системы гемостаза, поскольку развитие гипокоагуляционных сдвигов происходит параллельно с увеличением содержания в белках плазмы карбонильных групп, снижением белковых сульфгидрильных групп и повышением малонового диальдегида или способство-

вать разрушению нитей фибрина до уровня растворимых в плазме продуктов деградации фибриногена.

В заключение можно констатировать, что предложенный метод комплексного лечения больных с воспалительными заболеваниями лицевого отдела головы, включающий различные варианты использования натрия гипохлорита (местное и внутривенное), позволил провести коррекцию состояния гемостаза. Немаловажным является существенное снижение экономических затрат в условиях обязательного медицинского страхования. Метод не противопоставляется другим способам лечения, но представляет собой важное патогенетическое средство в арсенале известных способов лечения воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балин В. Н., Александров Н. М. Клиническая оперативная челюстно-лицевая хирургия. СПб, 1998. С. 591.
2. Баркаган З. С., Момот А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 2001. 284 с.
3. Золотокрылина Е. С., Мороз В. В., Гридчик И. Е., Хандажов Э. Д. Динамика показателей гемокоагуляции и фибринолиза у больных с распространенным перитонитом // Анестезиология и реаниматология. 2001. № 6. С. 34–39.
4. Лепилин А. В., Киричук В. Ф., Харламова С. С. Применение раствора гипохлорита натрия при лечении больных с флегмонами челюстно-лицевой области // Матер. юбил. сборника работ, посвящ. 60-летию кафедры госпитальной хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ММСИ. М., 2000. 63 с.
5. Козлов В. А., Артюшенко Н. К., Малахова М. Я., Шалак О. В.

Оценка синдрома взаимного отягощения при одонтогенной интоксикации у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями // Матер. V Международной конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов. СПб, 2000. С. 71–72.

6. Петросян Э. А., Сергиенко В. И., Кулаев Г. К., Мартынов А. К., Лопухин Ю. М., Дубинкин О. В., Бенсман В. М. Гипохлорит натрия в лечении гнойных ран // Вестник хирургии. 1991. № 1. С. 40–43.

7. Федорова Н. В., Николаева Н. Ю., Медведева И. М., Сыромятникова Е. Д., Голиков П. П. Изменение некоторых лабораторных показателей при перитоните // Лабораторное дело. 1982. № 7. С. 20–24.

**N. E. PETROSYAN, N. A. BELYAKOV,
E. A. PETROSYAN, T. W. GAIVORONSKAYA**

RESEARCHES OF FIBRINOLITIC PART OF THE HEMOSTASIS AT PHLEGMONS OF MAXILLOFACIAL AREA ON THE BACKGROUND OF APPLICATION OF VARIOUS METHODS OF BLOOD CORRECTION

It is shown, that application of sodium hypochlorite and oxidized autoblood at patients with phlegmons of maxillofacial area promotes correction of system of hemostasis by influence on phase of fibrin formation with infringement of process of polymerization fibrin-monomers and activation fibrinolytic activity of blood.

Keywords: hemostasis, phlegmona, maxillofacial area.