

ОСОБЕННОСТИ ГЕМОСТАЗА ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

Ф.А. Бабушкина

Кафедра инфекционных болезней (зав. — проф. В.Х. Фазылов)
Казанского государственного медицинского университета

Развитие синдрома ДВС у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) признается многими авторами [7, 9, 10]. С учетом многоступенчатости и многофакторности этого процесса изучение глубинных механизмов гемокоагуляционных нарушений при данном заболевании сохраняет актуальность.

Целью нашего исследования было комплексное исследование некоторых звеньев гемостаза у больных ГЛПС в зависимости от тяжести и периода болезни.

Под нашим наблюдением находился 131 больной ГЛПС в возрасте от 16 до 65 лет. У 100 (76,3%) из них заболевание было среднетяжелым, у 31 (23,7%) — тяжелым. Большинство пациентов (73,0%) составляли мужчины. Тяжесть заболевания оценивали по совокупности клиничко-лабораторных данных, согласно классификации [9], по периодам болезни. В качестве контроля обследовали 50 здоровых доноров в возрасте от 20 до 60 лет.

Нарушения гемостаза клинически проявлялись в виде геморрагической сыпи различной интенсивности на коже, слизистых, конъюнктиве, нарушения зрения, макрогематурии, носовых кровотечений, кровотечений из мест инъекций, реактивного диapedезного перитонита (у одного больного).

В качестве тестов*, отражающих гемостазиологические нарушения, мы определяли число тромбоцитов (Тр) фазово-контрастным микроскопированием по В.К. Петерсу [8], агрегацию тромбоцитов (АгТр) по J.V. Born на лазерном агрегометре [6], тромбоцитарный фактор 4 (ТФ 4) по В.Г. Лычеву [5], активность интегрального цитоплазма-

тического фермента 5'-нуклеотидазы (5'-Н) [1], содержание плазменного фибронектина в ИФА с использованием коммерческих тест-систем (ФН), индекс антиагрегационной активности сосудов (Анти-АГ индекс) [11], протромбиновый индекс (ПРИ) [6], содержание фибриногена (ФНГ) [5], активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) [5], содержание анти-тромбина III (АТ) [5], растворимых комплексов фибрин-мономера (РКФМ) [4], продуктов деградации фибриногена/фибрина (ПДФ) в ИФА, суммарную фибринолитическую активность крови (ФАК) [5].

Состояние гемостаза изучали по периодам заболевания: при среднетяжелой форме ГЛПС в лихорадочном периоде (2—5-й день болезни) — у 100 больных, в олигоурическом (5—11-й день болезни) — у 72, в полиурическом (с 11 по 22-й день болезни) — у 56, через месяц после выписки — у 34.

Результаты исследования (табл. 1) показали, что состояние гемостаза у больных со среднетяжелой формой ГЛПС характеризовалось последовательным развитием фаз синдрома ДВС: от гипер- до гипокоагуляционной. Гиперкоагуляционная фаза наблюдалась у 95,4% ($P < 0,001$) больных в лихорадочном периоде заболевания с активацией факторов сосудисто-тромбоцитарного звена: увеличением АгТр на 25,0% ($P < 0,001$), ТФ 4 — на 86,5% ($P < 0,001$), активности фермента 5'-Н как показателя микровезикуляции и тромбопластинемии в 2,4 раза, уменьшением концентрации плазменного ФН на 31,5% ($P < 0,001$), снижением Анти-Аг индекса на 21,4% ($P < 0,001$) при участии в тромбообразовании плазменных факторов (повышением ПРИ на 31,4%; $P < 0,001$), ФНГ на 81,2% ($P < 0,001$), сокращением АПТВ на 32,3% ($P < 0,001$), увеличением активности АТ на 31,6% ($P < 0,01$), значительным накоплением вторичных антикоагулянтных продуктов —

* Выражаю благодарность ведущему научному сотруднику ЦНИЛ КГМУ, д.м.н. И.А. Андрушко, ст. лаборанту кафедры инфекционных болезней КГМУ Н.В. Грининой за консультации и практическую помощь при выполнении гемостазиологических тестов.

Таблица 1

Показатели гемостаза у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом средней тяжести в динамике заболевания

Показатели	Здоровые (n=50)	Острая фаза		Фаза реконвалесценции		P			
		лихорадочный период	олигурический период	полнурический период	через 1 месяц	3—4	4—5	3—5	4—6
Число Тр, · 10 ⁹ г/л	350,21 ± 9,50	290,50 ± 5,46***	231,43 ± 4,21***	258,31 ± 5,00***	301,54 ± 4,45***	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Агрегация Тр, %	55,00 ± 2,50	68,81 ± 2,31***	65,05 ± 1,81***	72,50 ± 1,51***	63,35 ± 2,01*	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,001
ТФ4, %	40,51 ± 3,10	75,56 ± 2,15***	80,00 ± 3,35***	80,00 ± 2,03***	67,71 ± 2,50***	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,001
5'-Н, нкат	56,75 ± 4,25	135,70 ± 6,31***	150,81 ± 5,43***	140,15 ± 4,81***	124,43 ± 5,10***	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,001
ФНН, мкг/мл	365,35 ± 15,25	250,44 ± 9,15***	185,53 ± 6,17***	200,53 ± 6,17***	300,15 ± 6,65***	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Анти-АГ индекс, %	106,00 ± 7,53	83,35 ± 3,36***	76,15 ± 1,63***	80,25 ± 4,00***	79,58 ± 3,34***	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
А. Сосудисто-тромбоцитарное звено									
ПРИ, %	80,35 ± 2,03	105,6 ± 2,51***	108,85 ± 1,63***	90,00 ± 5,00***	86,63 ± 3,12***	> 0,05	< 0,001	< 0,01	< 0,001
АПТВ, с	45,81 ± 2,03	31,05 ± 1,52***	28,17 ± 1,15***	35,21 ± 2,00***	38,45 ± 3,17*	> 0,05	< 0,01	< 0,05	< 0,001
АТ, %	95,25 ± 8,21	125,34 ± 4,33***	130,00 ± 4,33***	115,50 ± 3,40***	106,8 ± 2,25	> 0,05	< 0,01	< 0,05	< 0,001
ФНГ, г/л	3,45 ± 0,09	6,25 ± 1,21*	7,15 ± 1,52**	5,53 ± 2,00	4,48 ± 1,15	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
РКФМ, г/л	0,09 ± 0,01	0,66 ± 0,15***	0,72 ± 0,12***	0,33 ± 0,09**	0,18 ± 0,03***	> 0,05	< 0,01	< 0,05	< 0,001
ПДФ, мкг/мл	42,36 ± 2,05	92,50 ± 4,00***	85,81 ± 3,26***	75,31 ± 3,36***	65,53 ± 2,28***	> 0,05	< 0,001	< 0,05	< 0,001
ФАК, %	100,00 ± 15,00	95,70 ± 3,55	85,30 ± 2,21	90,81 ± 3,12	96,61 ± 4,32	< 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,01

* P<0,05, ** P<0,01, *** P<0,001; в остальных случаях P>0,05 по сравнению с показателями здоровых.

Таблица 2

Показатели гемостаза у больных тяжелой формой геморрагической лихорадки с почечным синдромом в динамике заболевания

Показатели	Здоровые (n=50)	Острая фаза		Фаза реконвалесценции		P			
		лихорадочный период	олигурический период	полнурический период	через 1 месяц	3—4	4—5	3—5	4—6
Число Тр, · 10 ⁹ г/л	350,21 ± 9,50	171,21 ± 6,50***	95,53 ± 3,51***	152,25 ± 4,12***	210,00 ± 5,30***	< 0,001	< 0,001	< 0,05	< 0,001
Агрегация Тр, %	55,00 ± 2,50	35,51 ± 2,15***	25,56 ± 1,85***	42,50 ± 1,25***	65,50 ± 2,25**	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
ТФ4, %	40,51 ± 3,10	81,13 ± 4,48***	108,13 ± 5,21***	86,42 ± 5,1***	72,50 ± 3,61***	< 0,001	< 0,001	> 0,05	< 0,001
5'-Н, нкат	56,75 ± 4,25	180,16 ± 5,25***	246,71 ± 6,61***	160,00 ± 7,31***	118,53 ± 4,36***	< 0,001	< 0,001	< 0,05	< 0,001
ФНН, мкг/мл	365,35 ± 15,25	215,18 ± 9,31***	150,50 ± 4,85***	200,12 ± 5,13***	258,80 ± 6,00***	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,005
Анти-АГ-индекс, %	106,00 ± 7,53	63,40 ± 4,12***	51,42 ± 5,15***	68,50 ± 3,70***	79,46 ± 4,43*	> 0,05	< 0,001	> 0,05	< 0,001
А. Сосудисто-тромбоцитарное звено									
ПРИ, %	80,35 ± 1,03	72,50 ± 2,00*	65,00 ± 1,52***	72,00 ± 1,45**	82,50 ± 2,00	< 0,01	< 0,01	> 0,05	< 0,001
ФНГ, г/л	3,45 ± 0,09	4,15 ± 0,25*	2,43 ± 0,12***	3,36 ± 0,08	4,80 ± 0,10***	< 0,001	< 0,001	< 0,01	< 0,001
АПТВ, с	45,81 ± 2,03	68,45 ± 2,50***	73,54 ± 2,18***	56,45 ± 1,63***	40,00 ± 1,50**	> 0,05	< 0,001	< 0,001	< 0,001
АТ, %	95,25 ± 8,21	61,14 ± 3,35***	52,21 ± 4,11***	76,50 ± 2,51*	80,00 ± 4,25	> 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,001
РКФМ, г/л	0,09 ± 0,01	0,41 ± 0,05***	0,50 ± 0,04***	0,42 ± 0,05***	0,33 ± 0,03***	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,01
ПДФ, мкг/мл	42,36 ± 2,05	82,00 ± 4,48***	90,00 ± 5,35***	82,25 ± 4,36***	68,81 ± 5,00***	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,01
ФАК, %	100,00 ± 15,00	50,51 ± 5,10**	45,56 ± 4,46**	63,50 ± 4,12*	72,00 ± 3,36	> 0,05	< 0,01	< 0,05	< 0,001

* P<0,05, ** P<0,01, *** P<0,001 по сравнению с показателями здоровых.

РКФМ в 7,3 раза, ПДФ в 2 раза на фоне сохранения числа Тр и ФАК.

Гипокоагуляционная фаза синдрома ДВС регистрировалась у 68,2% ($P < 0,001$) больных с тяжелой формой заболевания в олигоурическом периоде и характеризовалась выраженной тромбоцитопенией, угнетением Анти-АГ индекса на 28,2% ($P < 0,001$), повышенной степенью АгТр на 18,2% ($P < 0,001$), увеличением активности 5'-Н в 2,7 раза, ТФ4 в 2,1 раза, значительным (на 49,3%) потреблением плазменного ФН ($P < 0,001$) на фоне активации перфузионных факторов: небольшого повышения ПРИ на 13,5% ($P < 0,001$), ФНГ в 2 раза, АТ — на 13,6% ($P < 0,001$), значительного (в 8 раз) увеличения содержания РКФМ, в 2,2 раза ПДФ, сокращения АПТВ на 59,1% ($P < 0,001$) и угнетения ФАК на 15,4% ($P < 0,05$). По сравнению с лихорадочным периодом в олигоурическом периоде заболевания наблюдались усугубление тромбоцитопении, достоверное увеличение степени АгТр, уровня ТФ4, активности фермента 5'-Н на фоне достоверного снижения Анти-АГ индекса и уровня ФН, более значительная активизация прокоагулянтного звена, но с сохранением "элементов" гиперкоагуляционной фазы синдрома ДВС — повышением ПРИ и ФНГ, еще большим скоплением РКФМ и ПДФ, АТ на фоне сокращения АПТВ и достоверным снижением ФАК на 10,9% ($P < 0,05$) по сравнению с таковым в лихорадочном периоде.

В полиурическом периоде по сравнению с олигоурическим наблюдалось повышение общего числа Тр на 16,9% ($P < 0,001$), АгТр на 11,0% ($P < 0,05$) на фоне сохраняющегося снижения Анти-АГ индекса на 25,0% ($P < 0,001$) и плазменного ФН на 44,4% ($P < 0,001$), повышения ТФ4 в 2 раза и 5'-Н в 2,4 раза. Прокоагулянтное и фибринолитическое звенья характеризовались сохранением повышенной концентрации ФНГ на 40,0% ($P < 0,001$), ПДФ на 33,1% ($P < 0,01$), РКФМ в 3,7 раза, АТ на 21,1% ($P < 0,001$), сокращением АПТВ на 23,3% ($P < 0,001$) при нормализации ФАК.

К периоду реконвалесценции, через месяц после выписки, гемокоагуляционные нарушения сохранялись во всех звеньях гемостаза с гиперкоагуляционной направленностью синдрома ДВС у 54,0% ($P < 0,001$) реконвалесцентов, при

этом в сосудисто-тромбоцитарном звене АгТр была повышена на 15,0% ($P < 0,05$), активность фермента 5'-Н — в 2,2 раза, ТФ4 — на 33,5% ($P < 0,001$) при снижении Анти-АГ индекса на 25,0% ($P < 0,001$), ФН на 18,2% ($P < 0,001$). В прокоагулянтном звене сохранялась высокая концентрация РКФМ (в 2 раза выше нормы), ПДФ на 35,4% ($P < 0,001$); показатели ФНГ, АПМ, АТ приближались к уровню здоровых лиц ($P > 0,05$) на фоне незначительного сокращения АПТВ на 19,1% ($P < 0,05$) и нормализации ФАК.

Анализ гемостазиологических тестов 31 больного с тяжелой формой ГЛПС (табл. 2) выявил четко выраженную гипокоагуляционную направленность показателей синдрома ДВС уже в лихорадочном периоде в 85,0% случаев ($P < 0,001$), а в олигоурическом — в 100% ($P < 0,001$). Так, в сосудисто-тромбоцитарном звене имели место тромбоцитопения (в 3,7 раза), угнетение Анти-АГ индекса (в 2,1 раза), скорости АгТр (в 2,2 раза), потребление плазменного ФН (в 2,4 раза), повышенное высвобождение ТФ4 (в 2,7 раза), увеличение активности фермента 5'-Н (в 4,3 раза). В прокоагулянтном звене значительное снижение ПРИ на 20,3% ($P < 0,001$), ФНГ на 31,0% ($P < 0,001$) указывало на интенсивное потребление этих факторов в процессе тромбообразования; отмечалось удлинение АПТВ на 40,3% ($P < 0,001$), уменьшение содержания АТ на 54,8% ($P < 0,001$), накопление РКФМ в 5,5 раза и ПДФ в 2,1 раза на фоне угнетения ФАК в 2,2 раза.

Фаза реконвалесценции (включая и период полиурии) характеризовалась сохранением гипокоагуляционной направленности синдрома ДВС у 95,9% ($P < 0,001$) обследованных, при этом сохранялись выраженная тромбоцитопения (уменьшение числа Тр в 2,3 раза), снижение скорости АгТр на 33,1% ($P < 0,001$), уровня ФН на 45,3% ($P < 0,001$), повышение ТФ4 в 2,1 раза, активности фермента 5'-Н в 2,8 раза на фоне сниженного Анти-Аг индекса на 46,9% ($P < 0,001$).

В прокоагулянтном и фибринолитическом звеньях гемостаза регистрировались незначительное снижение ФНГ на 10,4% ($P < 0,01$), ПРИ на 12,7% ($P < 0,05$), удлинение АПТВ на 23,2% ($P < 0,001$), повышенная в 4,6 раза концентрация РКФМ и в 2 раза ПДФ, АТ на 19,7%

($P < 0,05$), угнетение ФАК на 36,5% ($P < 0,05$).

Итак, результаты проведенных нами исследований показали, что функциональная активность системы гемостаза определяется не абсолютными значениями отдельных показателей, а существующим динамическим соотношением всех регуляторных систем, участвующих в этом процессе, что подтверждается и работами Г.Х. Мирсаевой, Ф.Х. Камалова, Р.М. Фазлыева [7]. В настоящее время в развитии синдрома ДВС особое значение придается роли микровезикул в циркулирующем кровотоке, происходящих из форменных элементов крови и эндотелия сосудов [2, 3]. Универсальным маркером микровезикул при острых и хронических инфекциях признан фермент 5'-Н, связанный с субклеточными структурами, находящимися на поверхности эндотелиальных клеток [3]. В патогенезе ГЛПС ведущим звеном является развитие универсального капилляротоксикоза с формированием диссеминированного микротромбоза, где роль микровезикул несомненна. Поэтому комплексное изучение параметров гемостаза, в частности микровезикуляции как показателя повреждения клеток, в том числе эндотелиальных, позволяет надежно ориентироваться в диагностике гемокоагуляционных нарушений, прогнозировать развитие и выраженность синдрома ДВС в зависимости от тяжести, периода ГЛПС и назначать адекватную патогенетическую терапию.

ВЫВОДЫ

1. У 95,4% больных ГЛПС со средней формой в лихорадочном периоде заболевания регистрируется гиперкоагуляционная фаза синдрома ДВС, характеризующаяся активизацией факторов сосудисто-тромбоцитарного звена: увеличением Аг-ТР, ТФ4, активности 5'-Н, АТ, удлинением АПТВ, значительным накоплением вторичных антикоагулянтных продуктов РКФМ, ПДФ на фоне угнетения ФАК.

2. У 68,2% больных ГЛПС средней тяжести и у всех больных с тяжелой ее формой имела место гипокоагуляционная фаза синдрома ДВС, проявлявшаяся тромбоцитопенией, угнетением агрегационной способности тромбоцитов на

фоне усиления микровезикуляции клеток, высокого уровня ТФ4, потреблением плазменных факторов (ФН, ПРИ, ФНГ, АТ), удлинением АПТВ, значительным накоплением вторичных антикоагулянтных продуктов РКФМ, ПДФ на фоне угнетения ФАК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зубаиров Д.М., Андрушко И.А. Способ оценки тромбопластинемии по определению маркерного фермента 5'-нуклеотидазы. — Казань, 1987.
2. Зубаиров Д.М., Андрушко И.А., Зубаирова Л.Д. // Гематол., трансфузиол. — 1999. — №5. — С. 24—30.
3. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. — Казань, 2000.
4. Исламова А.А. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Уфа, 1999.
5. Лычев В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. — М., 1993.
6. Методы исследования фибринолитической системы крови (под ред. Г.В. Андреевского). — М., 1981.
7. Мирсаева Г.Х., Камалов Ф.Х., Фазлыева Р.М. // Казанский мед. ж. — 1992. — №3. — С. 187—193.
8. Петерс В.К. // Лаб. дело. — 1976. — № 8. — С. 495—496.
9. Сиротин Б.З., Могила Т.В. // Клини. мед. — 1982. — № 2. — С. 84—88.
10. Фазлыева Р.М., Салтыков Б.Б. и др. // Клини. мед. — 1986. — № 4. — С. 106—109.
11. Фишер А.А. Диагностика нарушений гемостаза (Практическое пособие для врачей). — Минск, 1983.
12. Born J.V. // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 1972. — Vol. 201. — P. 4—8.

Поступила 21.11.01.

PECULIARITIES OF HEMOSTASIS IN HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME

F.A. Babushkina

S u m m a r y

The state of hemostasis is studied in 131 patients with various severity of hemorrhagic fever with renal syndrome. Hypocoagulational disorders are characterized by development of various phases of disseminated intravascular blood coagulability syndrome. In moderate form of the disease in feverish period the hypercoagulational phase of disseminated intravascular blood coagulability syndrome was determined in 95,4% of patients, in oliguric period the hypocoagulational phase was determined in 68,2% of patients, in severe form - in 85,0% and 100,0% of patients, respectively.