

4. Грудянов А.И., Овчинникова В.В. Профилактика воспалительных заболеваний пародонта. М: МИА 2007; 80.
5. Лепилин А.В., Булкин В.А., Ерокина Н.Е., Салихов И.Ф., Суетенков Д.Е., Фирсова И.В. Комплексное лечение гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области. Учебно-методическое пособие. Изд.-во Саратовского Государственного Медицинского Университета, 2003;
6. Непомнящая, Н.В.[и др.] Комплексное лечение хронического пародонтита у пациентов с зубочелюстными аномалиями в зависимости от групповой принадлежности крови / Н.В. Непомнящая, Э.М. Гильмияров, М.А. Постников // Стоматологический Вестник Поволжья. - 2009. - № 1 (16).- С. 8-10.
7. Плечев В.В., Козленко Р.П. Очерки сердечно-сосудистой хирургии // Уфа, 2002.- 256-262с.
8. DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. BMJ 1993;306:688-691.
9. Paunio K., Impivaara O., Tiekso J., Maki J. Missing teeth and ischaemic heart disease in men aged 45-64 years. // Eur Heart J 1993, 14, Suppl, 54-6.
10. Gjermo P.E. Epidemiology of periodontal diseases in Europe // Periodontology and Oral Implantology. – 1998. – Vol. 17, N 2. – Abst.1.
11. Loesche W., Giordano J., Soehren S., et al. // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. - 1996. - № 81. - P.533.
12. Moore, W.S. Guidelines for Carotid Endarterectomy / W.S. Moore, HJM Barnett, HG Beebe et al. // Circulation. - 1995. - Vol.91. - P.566-579.

УДК 616.61-002.151-022.39-06-092:611.1.018.74
 © А.А. Байгильдина, А.И. Лебедева, 2010

А.А. Байгильдина, А.И. Лебедева

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ РАЗЛИЧНЫХ ОРГАНОВ И РЕГУЛЯТОРНЫЕ ФАКТОРЫ ФИБРИНОЛИЗА ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ ТЕЧЕНИИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

*ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», г.Уфа
 ФГУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии Росздрава», г.Уфа*

Цель - сопоставление изменений эндотелия с уровнями тканевого активатора плазминогена (t-PA) и ингибитора активаторов плазминогена 1 типа (PAI-1) при осложненном течении геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС). Обследованы 68 больных в возрасте 15-65 лет. Ультратонкие срезы приготовлены по стандартным методикам и исследованы в электронном микроскопе JEM-100 CX II фирмы «JEOL» (Япония). Концентрации антигенов t-PA и PAI-1 определены наборами компании Technoclone (Австрия). Обнаружены десквамация и разрушение эндотелиоцитов, структурные изменения базальной мембраны. Уровень t-PA статистически значимо низок на всем протяжении болезни, уровень PAI-1 в динамике статистически значимо не отличается от контроля, за исключением периода лихорадки. Сделан вывод о ведущей роли в развитии ДВС-синдрома при ГЛПС отслойки эндотелия, обнажения субэндотелия с запуском внутреннего пути свертывания крови и депрессии фибринолиза вследствие нарушения экспрессии t-PA и PAI-1.

Ключевые слова: эндотелий, ультраструктура, фибринолиз, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.

A.A. Baygildina, A.I. Lebedeva

ULTRASTRUCTURAL CHANGES OF ENDOTHELIUM OF THE VARIOUS ORGANS AND STATE OF THE FIBRINOLYSIS SYSTEM REGULATORY FACTORS AT COMPLICATED FORM OF HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME

The research aimed to compare the changes of endothelium and both tissue plasminogen activator (t-PA) and plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) at complicated form of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS). In examination 68 patients at the age of 15-65 years were involved. Ultrafine slices were prepared by standard procedure and researched in electron microscope JEM-100 CX II, «JEOL» (Japan). Both t-PA and PAI-1 antigens blood level with the help of Technoclone (Austria) assay kit were determined. It was shown destroying and desquamation of endotheliocytes, structural changes of the basilar membrane. t-PA level during HFRS is significantly low, PAI-1 level at disease course is not significantly differ from control excepting febrile period. Made conclusions that DIC-syndrome at HFRS is mainly caused by endothelium desquamation, exposure of subendothelium leading to activation of the intrinsic pathway of blood clotting and depression of fibrinolysis due to imbalanced t-PA and PAI-1 expression.

Keywords: endothelium, ultrastructure, fibrinolysis, hemorrhagic fever with renal syndrome

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) - вирусное заболевание зоонозной природы, характеризующееся системным поражением мелких сосудов, геморрагическим диатезом, гемодинамическими расстройствами и своеобразным поражением почек [5]. Заболевание является стабильно значимым в структуре инфекционной патологии на территории Республики Башкортостан и определяет 40-60% заболеваемости ГЛПС в Российской Федерации. В Республике Башкортостан в основном циркулирует хантавирус серотипа *Puumala*. Основной патогенетической сущностью ГЛПС является поражение сосудистой стенки, обусловленное выраженной вазотропностью и токсическими свойствами хантавируса. Системное поражение гемокapилляров является причиной развития полиорганной недостаточности, тяжелых клинических проявлений ГЛПС (ДВС-синдрома, инфекционно-токсического шока, острой почечной недостаточности, острого эрозивного гастрита, острой дыхательной недостаточности, разрыва капсулы почки, геморрагического синдрома с кровоизлияниями в надпочечники и гипофиз), которые могут привести к летальному исходу.

Патоморфологическая картина дальневосточного варианта ГЛПС, вызываемого другими серотипами хантавируса - *Hantaan* (геновариант *Far East*) и *Amur*, уже охарактеризована достаточно детально [6]. Однако в литературе отсутствуют сведения о состоянии сосудистой стенки при ГЛПС, вызываемой серотипом *Puumala*. Кроме того, остается ряд недостаточно осмысленных аспектов, касающихся механизма развития патологических процессов, разворачивающихся на уровне сосудистой стенки. Их выяснение является важным для понимания патогенеза развития клинических проявлений, оценки их патогенетической значимости, определения роли в формировании осложнений, в том числе и летальных, а также выбора оптимальной тактики ведения больных и разработки новых методов диагностики и лечения. Не в последнюю очередь это касается механизма развития ДВС-синдрома и роли в этом процессе компонентов системы фибринолиза. В связи с этим целью исследования явилось сопоставление ультраструктурных изменений эндотелия сосудов различных органов с уровнями регуляторных факторов фибринолиза (тканевого активатора плазминогена, (t-PA) и ингибитора активаторов плазминогена 1 типа (PAI-1)) в плазме крови больных тяжелой формой ГЛПС с осложнениями.

Материал и методы

Морфологическое исследование проводилось на базе отдела морфологии ФГУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии Росздрава» (зав. отделом проф. Муслимов С.А.). Проанализированы аутопсийные ткани почек, печени, головного мозга и легких от 6 больных в возрасте от 38 до 44 года (средний возраст $41 \pm 2,3$ года) с серологически подтвержденным диагнозом ГЛПС, протекавшей в осложненной форме. Во всех случаях смерть наступила в олигоанурический или полиурический периоды (7-20-е сутки болезни) с выраженными органами поражениями. В клинической картине отмечались геморрагический и почечный синдромы, острая почечная недостаточность, вариант течения заболевания у всех больных был расценен как ДВС-синдром и инфекционно-токсический шок. Для электронно-микроскопического исследования аутопаты фиксировали в 2,5% глютаральдегиде, приготовленном на какодилатном буфере (pH 7,2-7,4), с последующей дофиксацией в 1% растворе OsO_4 . Материал обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в эпон-812 по общепринятой методике. Полу- и ультратонкие срезы готовили на ультратоме LKB-III 8800 (Швеция). Ультратонкие срезы контрастировали 2% водными растворами уранилацетата и цитрата свинца по Рейнольдсу и изучали в трансмиссионном микроскопе JEM-100 CX II фирмы «JEOL» (Япония) при увеличениях в 5200 – 29000 раз.

В группу исследования плазменного уровня t-PA и PAI-1 вошли 62 больных с серологически подтвержденным диагнозом ГЛПС в осложненной форме (55 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 15 до 65 лет (средний возраст $39,1 \pm 3,4$ года). Критериями исключения из исследования явились наличие в анамнезе гипертонической болезни, болезней сердца и сосудов, сахарного диабета, злокачественных заболеваний, заболеваний печени и почек. Группу контроля составили 23 практически здоровых лица, сопоставимых по полу и возрасту. Концентрацию антигенов t-PA и PAI-1 в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем компании Technoclone (Австрия). Результаты обрабатывали с помощью стандартных статистических пакетов программ Statistica 7.0 for Windows. Определяли медиану, интерквартильный интервал (25- и 75-й процентиля), минимальное и максимальное значения; достоверность межгрупповых различий средних величин оценивали по кри-

терию U Манна-Уитни с поправкой Бонферрони; взаимосвязь двух признаков оценивали с помощью корреляционного анализа по Спирмену. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы p принимали равным 0,05.

Результаты

Электронно-микроскопическое исследование показало наличие выраженных патологических изменений сосудов во всех исследуемых органах. В стенке сосудов почек и печени обнаруживаются дистрофические и некробиотические изменения (рис. 1 и 2).

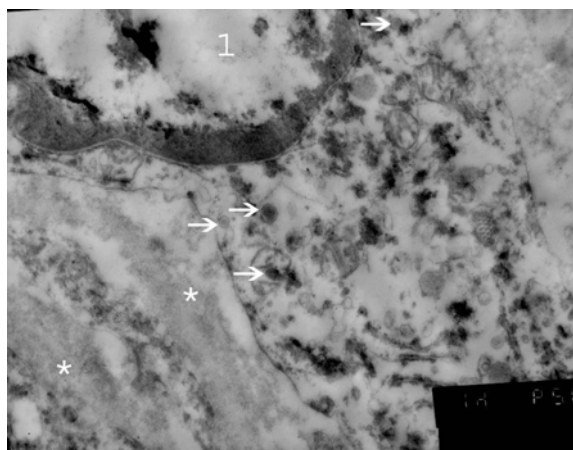


Рис. 1. Эндотелиоцит сосуда коркового вещества почки больного ГЛПС, умершего в полиурический период болезни. 1 - маргинизированный гетерохроматин в ядре; ↑ - включения вирусов в цитоплазме; * - разрушенная базальная мембрана (расслоение, набухание, дезэндотелиализация). Электронная микрофотография. $\times 14000$

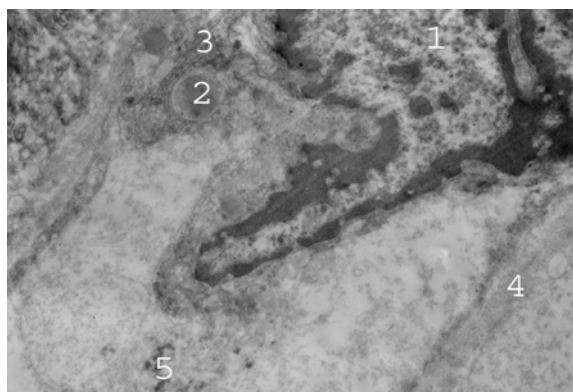


Рис. 2. Эндотелиоцит сосуда печени больного ГЛПС, умершего в полиурический период болезни. 1 - многолопастное ядро с маргинацией хроматина; 2 - липидная капля в цитоплазме; 3 - трубочки гранулярного эндоплазматического ретикулаума; 4 - набухшая базальная мембрана; 5 - просвет сосуда. Электронная микрофотография. $\times 7200$

Эндотелиальные клетки (ЭК) интенсивно слущиваются, обнажается набухшая базальная мембрана, которая локально расслаивается и фрагментируется. В расширенном перивасальном пространстве выявляются кровоизлияния. В ЭК обнаруживаются полиморфные и пикнотичные ядра с расширенным перинуклеарным пространством. В цитоплазме выявляются мелкие везикулы, вакуоли,

миелиновые тельца, липидные капли и вирионы, отмечаются уменьшение количества рибосом, редукция каналов саркоплазматической сети, набухание митохондрий и разрушение их крист, что свидетельствуют о снижении синтетической активности ЭК. Базальная поверхность цитолеммы ЭК имеет разрывы и признаки обнажения субэндотелиальных структур. Субэндотелиальное пространство расширено и в нем также выявляются вирионы и кристаллоподобные включения, являющиеся избыточным белком при репродукции вируса [2]. Наличие таких признаков, как набухание мембранных органелл и вакуолизация цитоплазмы вследствие развившегося внутриклеточного отека позволяет отнести данные ЭК к светлым клеткам [7].

В ткани коры головного мозга и легких ЭК слущиваются не полностью (рис. 3 и 4).

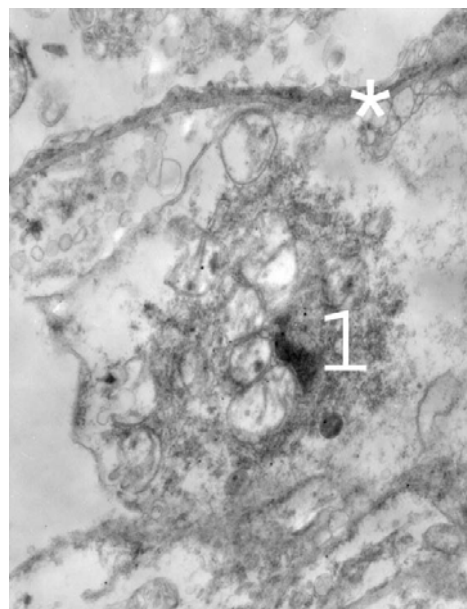


Рис. 3. Эндотелиоцит сосуда головного мозга больного ГЛПС, умершего в олигоанурический период болезни. 1 - разрушенный десквамированный эндотелиоцит; * - базальная мембрана. Электронная микрофотография. $\times 10000$

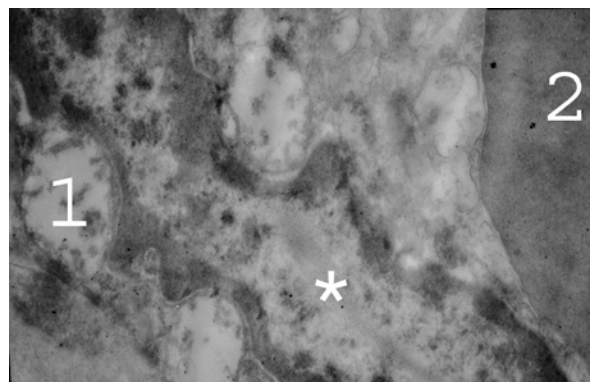


Рис. 4. Эндотелиоцит сосуда легкого больного ГЛПС, умершего в олигоанурический период болезни. * - включения в ядре в виде кристаллической решетки; 1 - набухшие митохондрии с разрушенными кристами; 2 - эритроцит. Электронная микрофотография. $\times 19000$

Строение гемокapилляров указывает на сохранение гематоэнцефалического и аэроге-матического барьеров. Ультраструктура кле-ток характеризуется изменениями от умерен-но-дистрофических до некротических. В клетках выявляются набухшие или гипер-хромные ядра. В цитоплазме имеются призна-ки колликативного некроза: разнокалибер-ные вакуоли, набухшие органеллы. Люми-нальная поверхность цитолеммы образует многочисленные микровыросты и складки, участвующие в трансэндотелиальном обмене.

ЭК, в цитоплазме которых содержатся вирио-ны, находящиеся в состоянии некробиоза и слищивания, то есть эти изменения носят не-обратимый характер. Подобные изменения гемокapилляров приводят к развитию отека-набухания тканей [1].

Концентрация антигена t-PA в плазме крови больных тяжелой формой ГЛПС с ос-ложнениями на всем протяжении болезни ос-тается статистически значимо низкой с мини-мумом в периоды олигоанурии и полиурии (рис. 5).

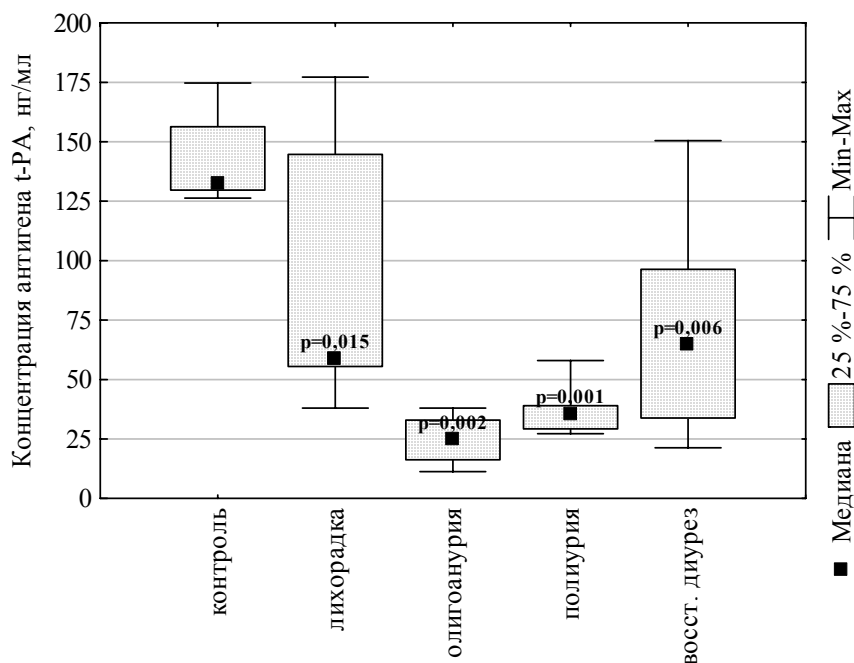


Рис. 5. Динамика содержания антигена t-PA в плазме крови больных тяжелой формой ГЛПС с осложнениями.

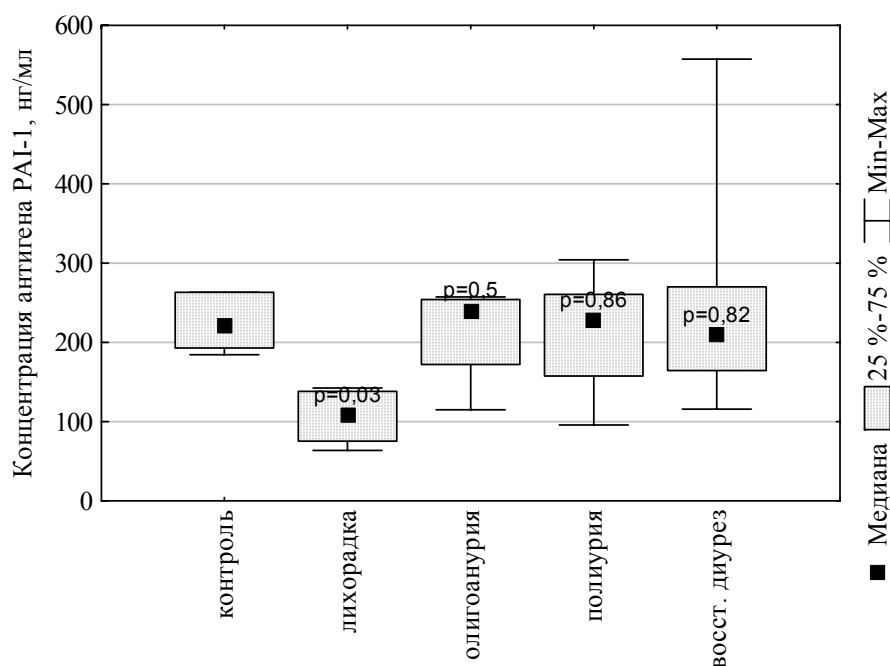


Рис. 6. Динамика содержания антигена PAI-1 в плазме крови больных тяжелой формой ГЛПС с осложнениями

Плазменный уровень антигена PAI-1 в динамике заболевания, наоборот, статистически значимо не отличается от контроля, за исключением периода лихорадки - 108,0 [75,5; 138,3] нг/мл против контрольных значений 220,8 [193,0; 263,3] нг/мл ($p=0,03$) (рис. 6).

Анализ корреляционной зависимости по Спирмену между уровнями антигенов t-PA и PAI-1 показал статистически незначимую преимущественно положительную связь средней силы, за исключением периода разгара: в период лихорадки $R=-0,3$ ($p=0,54$), олигоанурии - $R=+0,3$ ($p=0,53$), полиурии - $R=+0,5$ ($p=0,3$), восстановленного диуреза - $R=+0,5$ ($p=0,2$).

Обсуждение

Эндотелий является динамичным гетерогенным диссеминированным органом, выполняющим разнообразные функции, среди которых одной из основных является поддержание тромборезистентности сосудистой стенки [4]. ЭК синтезируют ряд белков, участвующих в процессе фибринолиза, и важнейшими из них являются t-PA и PAI-1. При длительном или массивном воздействии повреждающих факторов развивается эндотелиопатия [8]. Обобщенный анализ результатов морфологического исследования сосудов различных органов показал, что при осложненном течении ГЛПС имеет место их генерализованное повреждение с вовлечением в патологический процесс всех слоев сосудистой стенки. Вместе с тем имеются определенные межорганые различия в степени ее повреждения: в сосудах мозга и легких, где присутствуют гематоэнцефалический и аэро-гематический барьеры, отслоение эндотелия и разрушение ЭК выражены в меньшей мере, чем в таких фильтрующих органах, как почки и печень. Результатом усиленного отслоения эндотелия является обширное обнажение субэндотелиального слоя, а следовательно, экспонирование его тромбогенных субстанций, в частности коллагена IV типа, в просвет сосуда, что ведет к ослаблению его антикоагулянтных и усилению прокоагулянтных свойств, а именно - к включению каскадного механизма свертывания крови по внутреннему пути. Наблюдаемые в период лихорадки статистически значимо низкая концентрация

PAI-1 и отрицательная корреляция с уровнем t-PA слабой степени выраженности свидетельствуют об еще адекватной работе системы фибринолиза на фоне нарастающей коагулопатии потребления. Низкий плазменный уровень t-PA в динамике при осложненном течении ГЛПС на фоне усиленного тромбообразования не может быть связан с ингибиторным влиянием PAI-1, так как между ними в периоды олигоанурии и полиурии, в течение которых наиболее часто наступает летальный исход болезни, наблюдаются положительные корреляционные взаимосвязи средней силы. Уменьшение концентрации t-PA может быть объяснено с позиции совместного действия как минимум двух факторов - потреблением его в результате реализации процессов фибринолиза при усиленном внутрисосудистом свертывании крови и снижением его экспрессии из-за обширного повреждения эндотелия - основного продуцента данной субстанции. Снижение продукции активатора процесса фибринолиза, а также простациклина - естественного антикоагулянта, продуцируемого ЭК [3], ведут к прогрессированию процесса тромбообразования, ухудшению тканевой перфузии с нарастанием ишемии внутренних органов и развитием полиорганной недостаточности.

Выводы

1. При ГЛПС морфологическим изменениям подвергаются все слои сосудистой стенки. Деструкция сосудов почек и печени выражена в большей степени, чем сосуды головного мозга и легких.

2. Плазменный уровень t-PA статистически значимо низок на всем протяжении болезни; концентрация PAI-1 в динамике болезни не статистически значимо не отличается от контроля, за исключением периода лихорадки. Дисбаланс в продукции этих субстанций ведет к угнетению фибринолиза.

3. Ведущим патогенетическим звеном развития ДВС-синдрома при ГЛПС является обширное повреждение сосудов, заключающееся в отслоении эндотелия и обнажении базальной пластины с последующей активацией внутреннего пути свертывания крови и депрессия фибринолиза вследствие нарушения экспрессии эндотелиоцитами t-PA и PAI-1.

Сведения об авторах статьи

Байгильдина Асия Ахметовна - к.м.н., доцент кафедры биологической и биоорганической химии ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». Почтовый адрес: 450097, Республика Башкортостан, г. Уфа, бульвар Хадии Давлетшиной, д. 18, кв. 101. E-mail: baigildinaasia@mail.ru. Тел.: 8 (347) 2736171 (р.).

Лебедева Анна Ивановна - к.биол.н., старший научный сотрудник отдела морфологии ФГУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии Росздрава». Почтовый адрес: 450075, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Р. Зорге, 67/1. E-mail: jeol02@mail.ru. Тел.: 8 (347) 232-70-94.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гемостаз и сосудистый эндотелий при черепно-мозговой травме / В.В. Семченко, А.Ю. Войнов, З.Ш. Голевцова [и др.], - Омск – Надым, 2003. – 166 с.
2. Львов, Д.К. Арбовирусы и арбовирусные инфекции / Д.К. Львов, С.М. Клименко. - М.: Медицина, 1989. - 336 с.
3. Патогенез и лечение геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Г.Х. Мирсаева, Р.М. Фазлыева, Ф.Х. Камилов, Д.Х. Хунафина. - Уфа, 2000. – 234 с.
4. Петрищев, Н.Н. Физиология и патофизиология эндотелия / Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов // Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. – СПб., 2003. – С. 4-38.
5. Сиротин, Б.З. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. - Хабаровск, 1994. – 300 с.
6. Сомова-Исачкова, Л.М. Патоморфогенез геморрагической лихорадки с почечным синдромом: от прошлого к будущему / Л.М. Сомова-Исачкова, Н.Г. Плехова, Г.Г. Компанец [и др.] // Хантавирусы и хантавирусные инфекции. – Владивосток, 2003. – С. 182 – 200.
7. Шахламов, В.А. Капилляры. - М.: Медицина, 1971. – 198 с.
8. Andersson, T.J. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in human / T.J. Andersson // J. Amer. Coll. Cardiology. – 1999. – Vol. 34. – P. 631 - 638.

УДК 616.831-005.1./4-092-08-07:577.115.4

© Г.Х. Мирсаева, Ф.Х. Камилов, Л.Р. Шарафутдинова, Р.М. Фазлыева, 2010

Г.Х. Мирсаева, Ф.Х. Камилов, Л.Р. Шарафутдинова, Р.М. Фазлыева
**ЛИПОПЕРОКСИДАЦИЯ В ТРОМБОЦИТАХ И СОСУДИСТО-
 ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ГЕМОСТАЗ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ РЕАБИЛИТАЦИИ
 БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ**

ГОУ ВПО «Баширский государственный медицинский университет Росздрава», г. Уфа

Целью исследования явилась оценка состояния процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в тромбоцитах и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных, перенесших ишемический инсульт, в зависимости от тяжести и давности нарушения мозгового кровообращения. Материалы и методы: под наблюдением находилось 133 больных в различные периоды реабилитации после перенесенного ишемического инсульта. Результаты: установлены интенсификация ПОЛ в тромбоцитах и депрессия антиоксидантного статуса, сопряженные с активацией сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. При этом динамика снижения показателей антиоксидантной системы, накопления первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ в тромбоцитах коррелирует с маркерами активации системы гемостаза, тяжестью ишемического инсульта в остром периоде и имеет хронологическую зависимость от сроков после перенесенной сосудистой катастрофы, темпов регресса основных клинических симптомов и неврологического дефицита. Вывод: Полученные результаты являются обоснованием необходимости применения антиоксидантов в комплексной реабилитации больных после перенесенного ишемического инсульта.

Ключевые слова: ишемический инсульт, перекисное окисление липидов в тромбоцитах, антиоксидантная система, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз.

G.Kh. Mirsayeva, F.Kh. Kamilov, L.R. Sharafutdinova, R.M. Fazlyeva
**LIPID PEROXIDATION IN PLATELETS AND VASCULAR-PLATELET
 HEMOSTASIS IN PATIENTS DURING THEIR VARIED REHABILITATION
 PERIODS FOLLOWING ISCHEMIC INSULT**

The purpose of this study was to evaluate lipid peroxidation (LPO) processes state in platelets and vascular platelet hemostasis depending on severity and remoteness of the brain blood circulation disorders in patients who had suffered ischemic insult.

Materials and methods: we examined 133 patients during their varied rehabilitation periods following ischemic insult. Results: LPO intensification in platelets and depression of antioxidant status associated with vascular-platelet hemostasis activation have been identified. Besides, the dynamics of the antioxidant system indicators reduction, accumulation of primary, secondary and end-point LPO products in platelets correlate with markers of the hemostasis system activation, severity of ischemic insult in its acute phase. It has chronologic dependence on remoteness from the vascular catastrophe, regression rates of main clinical symptoms and neurologic deficiency. Conclusion: The results obtained indicate that antioxidants are imperative in complex rehabilitation of patients following ischemic insult.

Key words: ischemic insult, lipid peroxidation in platelets, antioxidant system, vascular-platelet hemostasis.

Ишемические нарушения мозгового кровообращения остаются в числе наиболее актуальных и социально значимых проблем медицины [6,10]. Одним из необходимых ус-

ловий совершенствования методов лечения в остром периоде и реабилитации больных после цереброваскулярной катастрофы является дальнейшее расширение представлений о па-