

© КОНДРАНИНА Т.Г., ГОРИН В.С., МОЛОТКОВА Е.Д., ГРИГОРЬЕВ Е.В.,
ЖУКОВА Я.А.

УДК 618.12- 022.3

**ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ И ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМОСТАЗА У
ПАЦИЕНТОК С ОСЛОЖНЕННЫМИ ФОРМАМИ ГНОЙНЫХ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ПРИДАТКОВ МАТКИ**

Т.Г. Кондранина, В.С. Горин, Е.Д. Молоткова, Е.В. Григорьев, Я.А. Жукова

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей,
ректор – д.м.н., проф. А.В. Колбаско; Новосибирский государственный
медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.О. Маринкин; Кемеровская
государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. В.М. Ивойлов.

***Резюме.** В статье представлены результаты ранней диагностики деструктивных процессов в придатках матки, базирующиеся на изучении состояния гемостаза. Выявлены изменения гемостаза при гнойно-деструктивных процессах в придатках матки и отграниченном хирургическом перитоните, позволяющие разработать прогностические индексы и избрать оптимальную тактику ведения данной категории больных.*

***Ключевые слова:** гнойный воспалительный процесс, придатки матки, гемостаз.*

Кондранина Татьяна Геннадьевна – к.м.н., зав. отделением экстренной гинекологии МУЗ ГКБ №1 г. Новокузнецка; e-mail: tatkondranina@mail.ru.

Горин Виктор Сергеевич – д.м.н., проф. каф. акушерства и гинекологии Новосибирского медицинского университета; e-mail: docgorin@mail.ru.

Молоткова Елена Доржеевна – врач акушер-гинеколог, аспирант каф. акушерства и гинекологии Новокузнецкого ГИУВа; тел.: 8(921)7751069.

Адгезия клеток белой крови к сосудистой стенке, вызванная продуктами окисления липопротеинов низкой плотности, бактериальными липополисахаридами, цитокинами или другими агонистами, имеет ряд последствий, важных не только для развития воспалительных реакций, но и для повышения риска тромбообразования [8,11]. Этот процесс служит причиной нарушения взаимодействия между эндотелиоцитами, что может приводить не только к повышению проницаемости сосудов, но и к облегчению доступа прокоагулянтных факторов к субэндотелиальным структурам, тем самым при определенных условиях существенно повышая возможность развития процесса свертывания крови [1,14].

Очень важным эффектом активированных лейкоцитов является их способность синтезировать и высвобождать митогенные факторы, вызывающие развитие пролиферативных процессов в сосудистой стенке, приводящих к нарушению синтеза и взаимодействия эндотелиальных противосвертывающих факторов, изменяющих гемодинамические константы и способствующих развитию тромботических эпизодов [2,3,12,13,15].

Известно, что активация тромбоцитов и коагуляционного каскада, наряду с активным потреблением факторов свертывания и эндогенных антикоагулянтов (антитромбин 3 и протеин С) – достаточно обычное явление при перитоните. Однако следует указать, что связь между системным воспалением и коагуляцией в настоящее время пока не нашла достаточного отражения в клинической практике.

Цель исследования: изучение гемостаза при гнойно-деструктивных процессах в придатках матки в сочетании с пельвио-перитонитом и без явлений перитонеальной реакции с целью улучшения результатов лечения больных с гнойно-воспалительными заболеваниями придатков матки.

Материалы и методы

В исследование вошли 78 пациенток, репродуктивного возраста – $28,0 \pm 7,2$ лет, из них 46 (58,9%) женщин с невыполненной репродуктивной функцией.

Первую группу составила 21 пациентка с воспалительными трубно-яичниковыми опухолями без явлений перитонита. Вторая группа – 18 больных с клиникой пельвиоперитонита, вызванного острыми воспалительными заболеваниями придатков матки, без деструктивного процесса в них. Третья группа – 19 пациенток с отграниченным перитонитом (пельвио-перитонит) в сочетании с гнойными трубно-яичниковыми образованиями. Контрольная группа – 20 здоровых женщин репродуктивного возраста.

Критерии включения в исследование:

- наличие клинических признаков гнойно-воспалительных заболеваний придатков матки;

- репродуктивный возраст;

Критерии исключения:

- возраст менее 18 лет и более 45 лет;
- опухоли придатков матки невоспалительной этиологии;
- течение заболевания более 14 дней;
- прием заместительной гормональной терапии в течение 6 месяцев до заболевания;
- проведение лечебных мероприятий по поводу данного заболевания до момента поступления в стационар.

Наряду с общепринятыми клиническими методами исследования изучены гемостазиологические показатели, отражающие состояние сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, а также фибринолитическая активность сыворотки крови и маркеры внутрисосудистого свертывания крови.

Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз оценивали по следующим параметрам: количество тромбоцитов крови изучали фазово-контрастным методом, их спонтанную агрегацию (САТ) по методу G.V.R. Born [9]. Фактор Виллебранда (ФВ) определяли методом ИФА.

Состояние параметров коагуляционного гемостаза оценивали по показателям: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) по J.P. Caen [10], протромбиновый индекс (ПТИ), количество фибриногена по методике Р.А. Рутберг [6].

Фибринолитическую активность определяли методами спонтанного эуглобулинового фибринолиза (СЭФ), каллекреин-зависимого фибринолиза (ХП КЗФ) по Г.Ф. Еремину и А.Г. Архипову [4].

Маркеры внутрисосудистого свертывания и фибринолиза – количество фибрин-мономерных комплексов (РФМК) в плазме ортофенантролиновым тестом по А.П. Момоту с соавт. [5].

Изучались физиологические антикоагулянты: активность антитромбина III (АТ III) по U. Abilgaard et al. [7], суммарная активность системы протеина С.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью пакета прикладных статистических программ «Exell 7,0, « Statistica 6,0». Количественные показатели выражали в виде средних величин и их стандартных ошибок ($M \pm m$), различия сравниваемых показателей считали достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$. С целью определения диагностической и прогностической ценности показателей были использованы расчеты положительной и отрицательной предсказательности, чувствительности и специфичности. Для оптимизации обработки данных использована сертифицированная программа InStat (Sigma, США).

Результаты и обсуждение

В зависимости от лейкоцитарной реакции на повреждающий бактериальный фактор (табл. 1), группы исследования можно подразделить на группу с гипоэргическим ответом (1 группа – больные с деструктивными изменениями в придатках матки без перитонеальной реакции), группу с гиперэргическим ответом (2 группа – больные с пельвиоперитонитом без деструктивного процесса в придатках матки), и как возможный исход у больных 1-й и 2-й групп – пельвиоперитонит с деструктивными процессами в придатках матки (3 группа исследования).

Таблица 1

Лейкоцитарная реакция у обследованных женщин

Показатели	Контроль -ная группа	1 группа	2 группа	3 группа
Лейкоциты, (10^9 /л)	4-9	10,69±0,9*	19,58±2,35 ^{*x}	20,38±2,21 ^{*x}
П/я, %	0-6	6,79±0,85	18,8±4,04 ^{*x}	7,33±1,26*
ЛИИ, (о.е.)	1,9±0,17	2,39±0,52	12,1 ±2,18 ^{*x}	2,91±0,72 ^{*x}

*Примечание: * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) с контрольной группой; ^x – статистически значимые различия $< 0,005$ с 1-й группой; сокращения- п/я- палочкоядерные лейкоциты; ЛИИ-лейкоцитарный индекс интоксикации.*

При исследовании сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (табл. 2) обнаружено достоверное повышение количества тромбоцитов во 2-й группе относительно параметров контрольной группы (табл. 2). В 1-й и 2-й группах отмечается статистически значимое повышение САТ в сравнении с величинами контроля и достоверное снижение АДФ агрегации, что можно объяснить тромбоцитопатией потребления – выброс в кровь молодых, незрелых форм на фоне потребления тромбоцитов, повреждении сосудистого эндотелия в результате реакций с бактериальным токсином. Показатели фактора Виллебранда (ФВ) достоверно повышаются во 2-й, 3-й группах исследования. В то же время в 1 группе они не имеют статистически значимых различий с параметрами контрольной группы, что можно объяснить отсутствием массивного повреждения эндотелия, гипоэргическим ответом на бактериальный фактор (нет вовлечения в воспалительный процесс брюшины малого таза) при отграничении гнойно-деструктивного процесса в придатках матки.

Таблица 2

Изменения показателей гемостаза у наблюдаемых женщин

Показатели	Контроль- ная группа	1 группа	2 группа	3 группа

Тромбоциты, (10^9 /л)	237,0±5,4	249,88± 17,5	288,86±16,82*	227,0± 27,72
САТ, (%)	0,6±0,13	1,45 ± 0,18*	2,0±0,48*	0,6±0,34
АДФ, (%)	73,33±1,86	62,55±1,72*	52,23±6,12*	72,0±0,48
ФВ, (%)	98,8±3,76	109,0 ± 8,42	169,28±11,88*	149,5±1,70*
АЧТВ, (сек)	41,3±0,46	33,29± 1,4*	32,4±1,99*	32,5±2,1*
ПТИ, (%)	97,8±0,8	95,77 ± 2,17	101,2±2,04	76,0±2,27*
Фибриноген, (г/л)	3,02±0,13	5,61± 0,36*	4,96±0,25*	6,6±0,39*
РФМК, (г/л)	0,04±0,01	17,83± 2,46*	13,13±2,5*	28±3,8*
СЭФ, (мин)	195,5±14,7	214,0± 19,04	174,0±17,33	300,0±14,8*
КЗФ, (мин)	8,44±0,52	24,0± 2,72*	48,75±10,12*	24,0±3,46*
АТ III, (%)	98,9±6,4	113,66± 3,4	76,4±6,24**	88,0±9,24
Протеин С, (%)	0,96±0,03	0,78± 0,04**	0,81±0,064**	0,79±0,04**
РФМК/фибриноген		3,18±0,24	2,65±0,25	4,24±0,58

*Примечание: * – $p \leq 0,01$, ** $p \leq 0,05$ в сравнении с контрольной группой.*

Свертывающая активность по внутреннему механизму (АЧТВ) достоверно повышается во всех группах исследования (табл.2). В 3-й группе отмечается статистически значимое снижение протромбиновой активности (ПТИ), что свидетельствует о потреблении факторов внешнего механизма свертывания в ответ на предшествующую активацию, тромбопластинемии, связанную возможно, с деструктивным гнойным процессом в придатках матки. Протромбиновая активность в 1-й и 2-й группах исследования, в сравнении с контрольной группой, достоверно не изменяется.

Уровни фибриногена и РФМК достоверно увеличены во всех группах исследования (табл. 2). Более выраженное повышение РФМК в 1-й 3-й группах исследования можно объяснить потреблением фибриногена в отграниченном очаге гнойного процесса.

Изучение показателей фибринолитической активности и физиологических антикоагулянтов показали, что в группах с деструктивным процессом в придатках матки (1, 3 группы исследования) отмечается достоверное снижение протеина С. Во 2-й группе наоборот наблюдается статистически значимое снижение АТ III и тенденция к снижению протеина С.

Коллекреин-зависимый фибринолиз угнетен достоверно во всех группах исследования, что вероятно отражает нарушение внутреннего механизма фибринолиза в результате потребления факторов свертывания. Показатели статистически значимо отличаются от контрольных величин только в 3-й группе исследования.

Соотношение РФМК к фибриногену для пациенток с пельвиоперитонитом без деструктивных процессов в придатках матки было не выше 2,9. При деструктивных процессах в придатках матки с перитонитом и без явлений перитонеальной реакции данный показатель был более 3,0 (табл. 2).

Выраженное повышение РФМК и фибриногена в группах с деструктивными процессами в придатках матки, позволило использовать данные показатели для определения коэффициента деструкции (Д) :

$$Д = \text{РФМК} / \text{ФГ},$$

где РФМК – количество растворимых фибрин - мономерных комплексов крови, ФГ – количество фибриногена крови, г/л; При значениях $Д = 2,9$ и более определяют наличие гнойно – деструктивного процесса в придатках матки, при значениях менее 2,9 – отсутствие деструкции в придатках матки. Применение данного способа позволяет выявить наличие гнойно-деструктивного процесса в придатках матки в экстренном порядке, что определяет тактику дальнейшего лечения, и решить вопрос об объеме оперативного лечения во время предоперационной подготовки пациентки.

Таким образом, изменения гемостаза при гнойно-деструктивных процессах в придатках матки и отграниченном перитоните отличаются от изменений гемостаза при разлитом хирургическом перитоните и представляют интерес для дальнейшего изучения, с целью внедрения в работу ургентной гинекологической помощи.

INFLAMMATION AND CHANGES IN HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH COMPLICATED PURULENT INFLAMMATORY ADNEXAL DISEASES

T.G. Kondranina, V.S. Gorin, E.D. Molotkjoa, E.V. Grigoriev, Y.A. Zhukova
Novokuznetsk state postgraduate medical institute

Abstract. The paper presents results of early diagnostics of destructive pathology in adnexals by study the hemostasis status. We revealed changes in hemostasis during purulent destructive pathology in adnexals and limited surgical peritonitis. These findings allow us to develop prognostic indexes and select the best way to manage this category of the patients.

Key words: purulent inflammatory process, adnexals, hemostasis.

Литература

1. Банин В.В., Алимов Г.А. Эндотелий как метаболически активная ткань: синтетические и регуляторные функции // Морфология. – 1992. – Т. 102, № 2. – С. 10-35.
2. Гансбургский А.Н., Павлов А.В. Пролиферативные свойства клеточных дифферонов сосудистой стенки // Морфология. – 1998. – Т. 113, № 2. – С. 66-70.
3. Григорьев Е.В. Варианты повреждения гематоперитонеального транспорта при абдоминальном сепсисе: диагностика и интенсивная терапия: автореф. дис. д-ра мед. наук. – М., 2004. – 44 с.
4. Еремин Г.Ф., Архипов А.Г. Система регуляции агрегатного состояния крови в норме и патологии. – М., 1982. – 156 с.
5. Момот А.П., Елыкомов В.А., Баркаган З.С. Методика и клиническое значение паракоагуляционного фенантролинового теста // Клинич. лабораторная диагностика. – 1996. – №4. – С.17-20.
6. Рутберг Р.А. Простой и быстрый способ одновременного определения времени рекальцификации и концентрации фибриногена // Лабораторное дело. – 1961. – С. 17-19.
7. Abilgaard U. Antitrombin III: critical review of assay methods: significances in health and disease // Haemostasis. – 1978. – Vol.7. – P. 127.
8. Basta G., Lazzerini G., Massaro M. Advanced Glycation End Products Activate Endothelium Through Signal-Transduction Receptor RAGE: A Mechanism for

Amplification of Inflammatory Responses Circulation // Crit Care Med. – 2002. – Vol.105, №7. – P.816-822.

9. Born G.V.R. Trombocytes spontaneous aggregation and haemostasis // Nature. – 1962. – Vol.194. – P.927-928.

10. Caen J.P. Abnormalities in the platelet-collagen reaction / Annals of the New York Academy of Sciences. – 1968. – Vol.201, № 1. – P. 194-204.

11. De Caterina R. Bernini W., Carluccio M. A. et al. Structural requirements for inhibition of cytokine-induced endothelial activation by unsaturated fatty acids // J. Lipid Res. – 1998. – Vol. 39, № 5. – P.1062.

12. Dejana E., Corada M., Lampugnani M.G. Endothelial cell-to-cell junctions // FASEB J. – 1995. – Vol. 9, №10. – P. 910-918.

13. Evangelista V., Manarini S., Rotondo S. et al. Platelet/polymorphonuclear leukocyte interaction in dynamic conditions: evidence of adhesion cascade and cross talk between P-selectin and the beta 2 integrin CD11b/CD18 // Blood. – 1996. – Vol. 88. – P. 4183-4194.

14. Piccardoni P., Sideri R., Manarini S., et al. Platelet/polymorphonuclear leukocyte adhesion: a new role for SRC kinases in Mac-1 adhesive function triggered by P-selectin. // Blood. – 2001. – Vol. 98, № 1. – P. 1124-1130.

15. Ueno H., Hirasawa H., Shiga H. Coagulation/fibrinolysis abnormality and vascular endothelial damage in the pathogenesis of thrombocytopenic multiple organ failure // Crit Care Med. – 2002. – Vol. 30, № 10. – P. 2242-2248.