

РОЛЬ ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

А. А. Приймак, В. Б. Румянцев, А. И. Макинский

Московский научно-исследовательский институт туберкулеза (директор — проф.
А. А. Приймак) МЗ РСФСР

В патогенезе кровохарканний и легочных кровотечений у больных туберкулезом легких и грозных геморрагических осложнений у фтизхирургических больных имеют значение и нарушения коагуляционного гемостаза [4, 7, 14, 19].

Известно, что в физиологических условиях непрерывность гемокоагуляции проявляется физиологическими процессами перманентного, частичного, латентного свертывания крови, фибринолиза и фибриногенолиза [66]. По-видимому, именно эти физиологические процессы, приобретая в условиях патологии чрезвычайно интенсивный характер, а следовательно, и изменяясь качественно, выражаются в форме патологического внутрисосудистого свертывания крови, сущность которого заключается в одновременном возникновении гиперкоагуляции и нарушений микроциркуляции. В связи с этим представляет интерес анализ данных литературы и результатов собственных исследований свертывающей системы крови у больных туберкулезом легких как с геморрагическими осложнениями, так и без них.

Данные о механизмах развития процесса внутрисосудистого свертывания крови при воспалении имеются в литературе. Было установлено [17, 20, 23—26], что при воспалении, развивающемся на основе гиперчувствительности замедленного типа, комплекс антиген — антитело активирует на своей поверхности фактор Хагемана, который инициирует свертывание крови, кининогенез и в свою очередь активирует плазминную систему. Одновременно увеличивается содержание гистамина, серотонина, катехоламинов, гепарина и изменяются соотношения этих биологически активных веществ. Катехоламины, гистамин и серотонин повышают адгезивность и агрегацию тромбоцитов, что обусловлено как непосредственным влиянием данных медиаторов на кровяные пластинки, так и вызываемыми ими нарушениями реологических свойств крови и микроциркуляции, а катехоламины оказывают и прямое активирующее влияние на фактор Хагемана [6а, б]. Очевидно, описанная патофизиологическая ситуация имеет место и при туберкулезном воспалении, поскольку последнее также развивается на основе гиперчувствительности замедленного типа.

В дальнейшем (при развитии локального специфического процесса) нарушение целостности клеток паренхимы и особенно эндотелия сосудов в фокусах воспаления и в перифокальных зонах влечет за собой прогрессирующую активацию фактора Хагемана (активацию внутреннего механизма образования тромбопластина) и еще большее повышение способности тромбоцитов к агрегации. Последнее обусловлено суммарным влиянием на кровяные пластинки активированного фактора Хагемана, появившегося в кровотоке тромбина, АДФ и коллагена, источниками которых служит поврежденная сосудистая стенка. Повреждение клеток вызывает активацию системы внешнего тромбопластинообразования путем первоначальной активации фактора VII. Одновременность активации внутреннего и внешнего механизмов свертывания крови в данной ситуации обеспечивается наличием «калликреинового моста» между фактором VII и фактором Хагемана. Параллельно этим процессам в результате еще более значительных изменений в содержании и соотношении биологически активных веществ еще более выраженными становятся нарушения микроциркуляции [3, 15, 16, 21]. Одновременно происходит выброс из поврежденных клеток тканевого проактиватора плазминогена и лизокиназ, активирующих проактиватор плазмы. Прогрессирование туберкулезного воспаления влечет за собой повышение уровня фибриногена и фибрин-стабилизирующего фактора (фактора XIII) в крови. Так создается благоприятная ситуация для внутрисосудистого свертывания крови, которое проявляется выраженными нарушениями микроциркуляции вплоть до развития стаза, формированием в капиллярах микросгустков фибрина (особенно при острых экссудативных и экссудативно-некротических процессах), редукцией капиллярной сети в бугорках и в фокусах специфического воспаления, нарушением проницаемости сосудов и выпадением фибрина в перифокальных зонах [18]. Скудность морфологических проявлений внутрисосудистого свертывания крови обусловлена, очевидно, высоким уровнем антикоагулянтной активности крови и одновременно протекающими фибринолитическими процессами. Премущественно локализованный характер внутрисосудистого свертывания крови объясняется, по-видимому, матричным характером ферментативных превращений при свертывании крови [66].

Таким образом, анализ патофизиологической ситуации дает основание считать, что туберкулезное воспаление сопровождается латентным локализованным, а при ос-

рых распространенных формах — хронически текущим рассеянным внутрисосудистым свертыванием крови. Наблюдаемые у больных активным туберкулезом легких активация тромбопластического образования, повышение агрегации тромбоцитов и содержания фибриногена, наличие в кровотоке фибриногена В, умеренное повышение или понижение активности фактора XIII и фибринолитической активности являются отражением внутрисосудистого свертывания крови. Следует подчеркнуть, что локализованное или рассеянное внутрисосудистое свертывание крови далеко не во всех случаях принимает характер острой катастрофы [1, 22], а чаще протекает латентно с благоприятным завершением.

Итак, в развитии туберкулезного воспаления участвует система свертывания крови в целом. Придавать исключительное значение лишь фибринолизу [19] и считать, что «гиперкоагуляция имеет вторичный компенсаторный характер», нам представляется необоснованным, поскольку вообще невозможно отделить коагуляцию от фибринолиза. Течение туберкулезного процесса будет зависеть (конечно, лишь в определенной степени) от взаимоотношения этих двух противоположных функций одной единой системы.

Следовательно, в лечении больных туберкулезом легких патогенетически обосновано применение гепарина [8], активаторов фибринолиза (стрептокиназы, урокиназы) и поливалентных ингибиторов протенназ, обладающих и антифибринолитической активностью (тризидол, цалол, пантрилин и др.). Целесообразность назначения этих препаратов будет, очевидно, определяться клинической ситуацией, то есть необходимостью уменьшения или, напротив, повышения барьерной функции отложений фибрина в тканях и в микрососудах вокруг фокусов специфического поражения.

Очевидно, геморрагические осложнения у больных туберкулезом легких могут быть обусловлены нарушениями как целостности сосудов легкого, так и коагуляционных свойств крови. Причем последние будут являться, вероятно, результатом прогрессирования внутрисосудистого свертывания крови, которое уже латентно протекало у больных без геморрагических осложнений. С целью выявления причины кровохарканий и легочных кровотечений у терапевтических больных необходимо определять коагуляционный статус крови, на фоне которого и развиваются эти серьезные осложнения. Поскольку предугадать возникновение гемоптоз нельзя, единственно возможным решением данного вопроса является изучение коагуляционных свойств крови у больных, страдающих многократными кровохарканиями и легочными кровотечениями, в период их отсутствия. Результаты исследований [9, 20] свидетельствуют о том, что процесс внутрисосудистого свертывания крови у больных с гемоптоз в период отсутствия этого осложнения в большинстве случаев протекает также латентно и не прогрессирует до выраженной коагулопатии потребления, которая проявляется резким понижением уровня факторов (протромбина, фибриногена, фактора XIII и др.). У больных, страдающих многократными кровохарканиями и легочными кровотечениями, в период их отсутствия были выявлены относительно более низкая протромбиновая активность и активность фактора XIII, более выраженные результаты проб с β -нафтолом, относительно более высокая фибринолитическая и антикоагулянтная активность крови, чем у больных, не имевших в анамнезе кровохаркания. Однако выявленные различия гемокоагуляционного статуса свидетельствуют о том, что у первых процесс внутрисосудистого свертывания крови выражен в несколько большей степени. Возможно, это является следствием предшествующих легочных кровотечений, поскольку сама кровопотеря может стимулировать свертываемость крови. Поэтому в патогенезе кровохарканий и легочных кровотечений у больных с многократными гемоптоз, отмеченными в анамнезе, описанное прогрессирование внутрисосудистого свертывания крови не играет роли, тем более, что оно не достигает стадии выраженной коагулопатии потребления, клиническим проявлением которой являются геморрагические осложнения. Однако нарушения гемокоагуляции, которые имели место до возникновения кровохаркания и легочного кровотечения, влияют на эти осложнения и, безусловно, затрудняют их ликвидацию.

Большое значение в течении гемоптоз имеет наблюдаемое в некоторых случаях на высоте кровотечения выраженное прогрессирование процесса внутрисосудистого свертывания крови. Нами была описана приобретенная резкая недостаточность фибринстабилизирующего фактора, которая выявлялась у больных лишь на высоте легочного кровотечения и сочеталась с пониженной протромбиновой активностью, с относительным уменьшением содержания фибриногена и резко положительными пробами на фибриноген В. Несмотря на высокую тромбопластическую активность крови (то есть истинную гиперкоагуляцию), у этих больных было констатировано удлинение времени свертывания крови, времени рекальцификации плазмы и понижение толерантности плазмы к гепарину. Наблюдалось также и незначительное повышение фибринолитической активности крови [12а]. Ретроспективный анализ указанных данных свидетельствовал о том, что описанная коагулопатия проявлялась внутрисосудистым свертыванием крови. Низкий уровень факторов свертывания крови и обуславливал гипокоагулябельность, хотя в основе отмеченных нарушений лежало состояние гиперкоагуляции. Незначительное повышение фибринолитической активности крови на фоне данного коагуляционного статуса указывало на то, что процесс внутрисосудистого свертывания крови у этих больных не приобрел форму острого протео-

литического взрыва [1]. Следует отметить, что у них наблюдались профузные легочные кровотечения, которые приводили к большой кровопотере (более 30% объема циркулирующей крови). Вместе с тем анализ собственных [9, 126] и литературных [2, 19] данных свидетельствует о том, что у подавляющего большинства больных на высоте легочного кровотечения процесс внутрисосудистого свертывания крови развивается не столь выражено. По нашим сведениям, он проявляется лишь в относительно незначительном уменьшении активности фактора XIII, в повышении антикоагулянтной активности или ее понижении, в относительном повышении фибринолитической активности крови. Поскольку заметное прогрессирование процесса внутрисосудистого свертывания крови наблюдается лишь на высоте кровохаркания и только у больных с профузными легочными кровотечениями, следует предположить, что оно провоцируется самой кровопотерей.

Таким образом, можно считать установленным, что в патогенезе кровохаркания и легочных кровотечений ведущую роль играет нарушение целостности сосудов легкого. В связи с этим лечебные мероприятия должны быть направлены прежде всего на уменьшение размеров (коллабирование) источника кровотечения и на скорейшее формирование тромба в участке дефекта сосудистой стенки. Эффективно наложение пневмоперитонеума, введение нативной или замороженной плазмы, богатой как прокоагулянтами, так и антитромбином III [1], а также применение поливалентных ингибиторов протеиназ или синтетических антипротеаз (ϵ -АКК, РАМВА, АМСНА). Целесообразно использование ганглиоблокирующих препаратов (в частности пентамина), которые, способствуя депонированию крови, уменьшению объема циркулирующей массы и венозному возврату крови, снижают давление в системе легочной артерии [13]. Переливание консервированной крови нежелательно, так как это может вызвать реализацию предсуществующего латентного внутрисосудистого свертывания крови. Наличие последнего и тем более прогрессирование процесса на высоте легочного кровотечения у некоторых больных, казалось бы, свидетельствует о целесообразности применения гепарина. Однако поскольку в патогенезе гемоптоэ главную роль играют нарушения целостности сосуда, вводят гепарин в данной ситуации не следует, так как он будет препятствовать формированию тромба в участке анатомического дефекта сосуда. При безуспешном консервативном лечении легочного кровотечения показано хирургическое вмешательство.

На возникновение кровохаркания у больных туберкулезом легких в определенной степени влияет, по-видимому, повышение в результате действия бактериальных ферментов фибринолитической активности мокроты [9, 11, 19].

У фтизиохирургических больных в отличие от терапевтических рассеянное внутрисосудистое свертывание крови имеет, безусловно, решающее значение в патогенезе геморрагических осложнений, что подтверждают многочисленные данные о состоянии системы свертывания крови у таких больных [7, 14]. Г. О. Каминская и соавт. (1976) к исходу 1-х суток после операции наблюдали уменьшение величины МА на тромбоэластограмме, падение уровня фибриногена, активности фактора XIII и протромбинового комплекса при сохранении положительных проб на фибриноген Б. Эти изменения являлись следствием расхождения факторов свертывания. Авторами отмечен наиболее заметный гиперкоагуляционный сдвиг на 2—3-й день после операции именно у больных с выраженной коагулопатией потребления. Другими авторами [5] показана роль рассеянного внутрисосудистого свертывания крови в патогенезе синдрома шокового легкого у фтизиохирургических больных. Главным пусковым фактором в его развитии, по мнению авторов, является большой объем кровопотери с высоким темпом, создающий ситуацию латентного геморрагического шока. Синдром шокового легкого авторы наблюдали у 8 (0,45%) больных из 1744 лиц, перенесших операцию на легких и грудной клетке. Мы отмечали развитие этого синдрома у 15 (0,42%) больных из 3581 оперированных.

Патогенез рассеянного внутрисосудистого свертывания крови у фтизиохирургических больных сложен и обусловлен многочисленными факторами и обстоятельствами. Очевидно, хирургическое вмешательство приводит к выраженной активации фактора Хагемана в результате травмы. Одновременно имеет место выброс в кровоток тканевого тромбопластина из поврежденных тканей и иницирование свертывания крови по внешнему пути, а также выброс тканевого активатора плазминогена и лизокиназ клеток. Возникающие во время хирургического вмешательства изменения гемодинамики и микроциркуляции вплоть до внутрикапиллярного стаза способствуют агрегации и краевому стоянию эритроцитов и тромбоцитов. Одновременно вследствие замедления тока крови на периферии понижается рН крови, что влечет за собой резкое повышение коагулирующего потенциала за счет ослабления антитромбинового эффекта гепарина при низком рН крови [22]. По всей вероятности, эти нарушения в своей совокупности могут провоцировать процесс внутрисосудистого свертывания крови. Наблюдаемые во время и после операции изменения объема циркулирующей крови, гематокрита, вязкости крови и концентрации белков в свою очередь влияют на развитие данного процесса. Заместительная гемотрансфузия с введением гемолизированных эритроцитов также может вызвать внутрисосудистое свертывание крови, поскольку эритроциты при разрушении выделяют эритропластин и аденозиндифосфат, активирующий тромбоцитарную адгезивность и провоцирующий агрегацию эритроцитов [1, 22].

Важную роль в развитии внутрисосудистого свертывания крови у фтизиохирurgicalических больных, безусловно, играет дыхательная недостаточность с различной степенью гипоксемии и ацидоза.

Таким образом, у фтизиохирurgicalических больных имеются серьезные предпосылки для возникновения и бурного прогрессирования рассеянного внутрисосудистого свертывания крови. Последний может приобретать форму острой катастрофы в результате протеолитического взрыва, при котором истощаются субстраты и активаторы системы свертывания крови и кровь становится несвертываемой, что подтверждают катастрофические операционные и послеоперационные кровотечения.

Поскольку причиной несвертываемости крови является чрезмерная утилизация или блокада большинства прокоагулянтов при внутрисосудистом свертывании крови, для восстановления свертывающего потенциала необходимо прежде всего прекратить (или замедлить) данный процесс. Поэтому многие авторы считают, что в лечении геморрагий ведущее место должен занимать гепарин [1, 10, 22]. Гепаринотерапия обоснована, безусловно, в дооперационном периоде, так как реализация внутрисосудистого свертывания крови возможна лишь при недостаточности (или истощении) физиологических противосвертывающих механизмов. В любой фазе развития синдрома целесообразно введение концентрата антитромбина III, а также нативной или замороженной плазмы, содержащей большое количество этого антикоагулянта. Тромболитическая терапия рекомендуется на начальных этапах процесса лишь в тех случаях, при которых не наблюдается повышения фибринолитической активности крови. При повышенной фибринолитической активности применение указанных препаратов категорически противопоказано [1, 22], необходимо назначать полivalentные ингибиторы протениназ, а также антигистаминные и антибрадикининные препараты [1]. Кроме того, лечебные мероприятия должны быть направлены на борьбу с нарушениями микроциркуляции, кислотно-щелочного, электролитного и водного баланса. При рассеянном внутрисосудистом свертывании крови следует придерживаться основного принципа трансфузионной терапии: как можно меньше крови. Применение последней в данной ситуации, по выражению К. Раби (1974), равносильно «подрыванию в пещере дров».

Таким образом, анализ литературных и собственных данных свидетельствует о том, что при различных клинических ситуациях у больных туберкулезом легких многообразные нарушения гемокоагуляционной функции обусловлены единым и универсальным по своей природе процессом внутрисосудистого свертывания крови, и противоположные, на первый взгляд, изменения гемокоагуляции являются лишь проявлением этого синдрома. По нашему мнению, изложенная в настоящем сообщении интерпретация данных позволяет выработать новую концепцию патогенеза геморрагических осложнений у больных туберкулезом легких как в терапии, так и во фтизиохирurgicalии. Очевидно, рациональность терапевтических мероприятий при геморрагиях определяется тем, насколько точно установлены их этиология и патогенез.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З. С. Геморрагические заболевания и синдромы. М., Медицина, 1980.
2. Григорьев Ю. Г., Гусева Т. М. Пробл. туб., 1980, 5.
3. Ершов А. И., Ефстафьев Ю. А., Лучшев А. И. Там же, 1977, 9.
4. Жилин Ю. Н., Каминская Г. О. и др. Там же, 1979, 6.
5. Жилин Ю. Н., Громова Л. С. и др. Там же, 1980, 4.
6. Зубаиров Д. М. а) Свертываемость крови. Казань, изд-во Казанского ун-та, 1966; б) Биохимия свертывания крови. М., Медицина, 1978.
7. Каминская Г. О., Серебряная Б. А. и др. Пробл. туб., 1976, 6.
8. Красноперов Ф. Т., Родионова В. И., Галкина Е. Б. Пробл. туб., 1976, 5.
9. Макинский А. И. Система свертывания крови у больных туберкулезом легких с кровохарканиями и легочными кровотечениями. Автореф. канд. дисс., Баку, 1969.
10. Мачабели М. С. Пробл. гематол., 1981, 1.
11. Неверов Г. С. Пробл. туб., 1967, 8.
12. Рзаев Н. М., Макинский А. И. а) Там же, 1970, 1; б) Там же, 1970, 7.
13. Румянцев В. Б. Ганглионарная блокада в хирургии легочного туберкулеза. Автореф. докт. дисс., М., 1974.
14. Савоничева И. П., Базелина З. Н., Генералова Р. В. Пробл. туб., 1980, 12.
15. Соловьева И. П., Зотова Л. А. Арх. патол., 1980, 1.
16. Стружко И. Б., Волобояев Н. А. Пробл. туб., 1981, 7.
17. Струков А. И. Арх. патол., 1981, 1.
18. Струков А. И., Грицман А. Ю. Патологическая анатомия, т. 1, «Итоги науки и техники», 1978.
19. Худзик Л. Б. Патогенез геморрагических осложнений у больных туберкулезом легких и роль фибринолиза и гемокоагуляции в клиническом течении туберкулезного процесса. Автореф. докт. дисс., М., 1977.
20. Чернух А. М. Воспаление. М., Медицина, 1979.
21. Шестерина М. В., Михайлова Ю. В., Козырева А. Л. Пробл. туб., 1981, 1.
22. Раби К. Локализованная и рассеянная внутрисосудистая коагуляция. М., Медицина, 1974.
23. Olenchok S. A., Bugell R. J. Allergy Clin. Immunol., 1976, 58.
24. Pfeuffer S. L., Lüscher E. F. Immunochimistry, 1972, 9.
25. Ryan G. B. Beitr. Pathol., 1974, 152.
26. Wiloughby D. A. In: The inflammatory process, 2-nd ed.

Поступила 24 апреля 1983 г.