

## Изменения микроциркуляторного гемостаза у больных с перитонитом на фоне артериальной гипертензии Ю.С.ТРУСОВА, К.Г.ШАПОВАЛОВ

### The change microcirculation hemostasis in patients with the peritonitis on a background the arterial hypertension Yu.S.TRUSOVA, K.G.SHAPOVALOV

Читинская государственная медицинская академия

Выполнена оценка состояния микроциркуляторного русла у 17 больных с перитонитом на фоне артериальной гипертензии в раннем послеоперационном периоде и у 15 пациентов с перитонитом без сопутствующей патологии. Методом ИФА определялись концентрация антигена ADAMTS-13 и его ингибитора, уровень TFPI. Проводилось исследование спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов, а также определение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА) и ее степени. У больных с перитонитом на фоне артериальной гипертензии увеличивался показатель ЛТА в 2,5 раза, отмечалось увеличение степени спонтанной агрегации в 1,6 раза, а также повышение степени и скорости агрегации, индуцированной адреналином в 1,9 раза относительно группы клинического сравнения. Увеличивалась концентрация ADAMTS-13 в 1,4 раза, возрастал уровень TFPI в 2 раза, по сравнению с контрольной группой. Установлено, что у пациентов с перитонитом на фоне артериальной гипертензии имеется реологический дисбаланс, проявляющийся изменениями показателей микроциркуляции и гемостаза. Таким образом, течение системного воспалительного процесса и артериальная гипертензия потенцировали отклонения функционального состояния клеток эндотелия.

*Ключевые слова:* микроциркуляция, гемостаз, дисфункция эндотелия, адгезия, агрегация

The aim was to study of microcirculation at 17 patients with peritonitis on arterial hypertension in the early postoperative period and 15 patients with peritonitis without concomitant diseases. The concentration of ADAMTS - 13 and its inhibitor, the level of TFPI were determined by ELISA. We studied the spontaneous and induced platelet aggregation, as well as the definition of LTA and the degree of adhesion. In patients with peritonitis on a background of arterial hypertension increased rate LTA in 2,5 fold, been an increase in the degree of spontaneous aggregation in 1,6 fold and a significant increase in the degree and rate of aggregation induced by epinephrine in 1,9 fold with respect to a clinical comparison. The level ADAMTS-13 is increased fold 1,4 of at patients with peritonitis on a background of hypertension, the levels of TFPI increased fold 2 compared with the control group. It was established, that in patients with peritonitis on arterial hypertension has rheological imbalance manifested revised indicators of microcirculation and hemostasis. During systemic inflammation and arterial hypertension potentiated the deviation of the functional state of endothelial cells.

*Key words:* microcirculation, a hemostasis, dysfunction of endothelium, adgesion, aggregation

В перечне актуальных проблем хирургии остаются вопросы лечения абдоминальных гнойно-воспалительных заболеваний и их осложнений. В структуре хирургической заболеваемости перитонит и вызывающие его деструктивные поражения органов брюшной полости занимают одно из первых мест. Массивная микробная инвазия, связанная с перитонитом, оперативное вмешательство, интенсивное многокомпонентное медикаментозное лечение приводят к развитию у пациента вторично – индуцированного иммунодефицита, дисфункции эндотелия, нарушений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и микроциркуляции [10]. Отягощенный наличием сопутствующих заболеваний анамнез в значительной степени осложняет проведение хирургического вмешательства, анестезиологического пособия и течение раннего послеоперационного периода. Особое значение приобретает артериальная гипертензия, как распространенное заболевание среди сопутствующей патологии при острых хирургических

процессах в брюшной полости. Известно, что артериальная гипертензия является самостоятельным предиктором отклонений состояния эндотелия и системы гемостаза [8,9].

Между тем, патогенетические механизмы изменений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при перитонитах на фоне артериальной гипертензии изучены в недостаточной степени, имеются предпосылки потенцирования неблагоприятных эффектов артериальной гипертензии и генерализованного воспаления на систему микроциркуляции [9].

Цель работы – оценить особенности изменений микроциркуляции и состояния сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных с перитонитом на фоне артериальной гипертензии.

#### Материалы и методы

Обследовано 32 больных с разлитым гнойно – фибринозным перитонитом в раннем послеоперационном

**Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия у больных с перитонитом ( $M \pm m$ )**

Показатель	Контроль n=20	1 группа (n=15)	2 группа (n=17)
ЛТА, %	14,4±2,6	25,6±3,8 /p=0,01/	36,8±6,4 /p=0,02 p <sub>1</sub> =0,1/
Степень адгезии	4,7±0,8	4,4±0,5 /p=0,7/	4,2±0,7 /p=0,6 p <sub>1</sub> =0,8/

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей относительно группы контроля; p<sub>1</sub> – статистическая значимость различий между показателями 1 и 2 групп.

периоде (1 сутки после лапаротомии по поводу перфорации язвы желудка или двенадцатиперстной кишки) в условиях отделения реанимации на базе городской клинической больницы №1 г. Читы. В работе с людьми соблюдались этические принципы, предъявляемые статьей 24 Конституции РФ и Хельсинской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964). Исследования проводились с информированного согласия пациентов и после положительного решения локального этического комитета. 1 группа была представлена 15 больными, не имеющими в анамнезе артериальной гипертензии, 2 группу составили пациенты с перитонитом, страдающие артериальной гипертензией (17 человек). Средний возраст больных составил 44±5 лет. Диагностическими критериями артериальной гипертензии являлись анамнестические данные, ЭКГ – признаки гипертрофии левого желудочка.

Определение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии проводили по методу Ю.А.Витковского [3, 11, 12]. Подсчитывали число лимфоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов на 100 клеток (так называемых лимфоцитарно-тромбоцитарных розеток, за которые принимали лимфоцит, присоединивший не менее 3 кровяных пластинок). Степень адгезии оценивали по количеству тромбоцитов, агрегированных с лимфоцитом [2,3].

Агрегацию тромбоцитов исследовали в обогащенной тромбоцитами плазме с использованием анализатора агрегации тромбоцитов «SOLAR». В качестве индуктора агрегации тромбоцитов применяли растворы АДФ (5 и 10 мкг/мл), ристоцетина (15 мг/мл) и адреналина (2,5 мкг/мл) ООО «Технология – стандарт». Агрегационная способность тромбоцитов оценивалась по интенсивности светопропускания. По кривой светопропускания исследовали степень агрегации – максимальное приращение светопропускания после добавления индуктора (измеряли в %) и скорость агрегации по максимальному наклону кривой светопропускания (%/мин.) [1].

Методом ИФА определялись концентрация антигена ADAMTS – 13 и его ингибитора с использованием реактивов фирмы Technoclone GmbH (Австрия), уровень TFPI (American Diagnostica Inc. (США)). Группой клинического сравнения являлись 20 здоровых добровольцев.

Статистическая обработка проводилась с помощью программы Biostat с использованием параметрических (критерий Стьюдента) и непараметрических

(критерий Манна – Уитни и  $\chi^2$ ) статистических методов. Критический уровень значимости при проверке гипотез p=0,05. Результаты представлены в виде  $M \pm m$ .

### Результаты и их обсуждение

Установлено, что у пациентов с перитонитом на фоне сопутствующей артериальной гипертензии, способность лимфоцитов образовывать коагрегаты с кровяными пластинками резко повышалась. Так, показатель ЛТА у них увеличивался в 2,5 раза (p=0,02), при этом степень адгезии не изменялась (табл. 1). У пациентов с перитонитом без наличия артериальной гипертензии в анамнезе показатель ЛТА также увеличивался в 1,7 раза (p=0,01), степень адгезии также не изменялась.

Механизмы нарушения кровообращения и повреждения тканей в условиях перитонита изучены недостаточно. Воспалительный процесс может изменять структуру мембран клеток, активировать гемостаз, повреждать эндотелий либо нарушать его секреторную функцию. Реализация механизмов защиты при повреждении стенки сосудов сопровождается повышением адгезивной активности кровяных пластинок к лимфоцитам (так называемый феномен лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА) [3, 4, 13], объясняющий взаимосвязь между системами иммунитета и гемостаза. Активация тромбоцитов способствует усилению феномена ЛТА [5]. При заболеваниях, сопровождающихся вторичными иммунодефицитами и развитием ДВС – синдрома, показатель ЛТА значительно изменяется [4].

Полученные результаты позволяют утверждать, что у больных с перитонитом наличие артериальной гипертензии в анамнезе влияет на течение патологического процесса. Известно, что феномен лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии представляет собой одну из физиологических функций, присущую различным субпопуляциям лимфоцитов и реализуемую посредством адгезивных молекул. Повышение способности клеток к образованию коагрегатов свидетельствует о их высокой функциональной активности.

При оценке агрегационной способности тромбоцитов выявлялось увеличение степени спонтанной агрегации в 1,5 раза (p>0,05) в 1 группе и в 1,6 раза (p<0,05) во 2 группе, относительно группы контроля; скорость спонтанной агрегации возрастала в 1,5 раза (p<0,05) у больных 1 группы и в 1,8 раз (p>0,05) во 2 группе больных, относительно группы контроля

Агрегация тромбоцитов у больных с перитонитом ( $M \pm m$ )

Агрегация	Показатель	Контроль (n=20)	1 группа (n=15)	2 группа (n=17)
Спонтанная	Степень, %	1,5±0,2	2,3±0,4 p=0,06	2,5±0,4 p=0,02 p <sub>1</sub> =0,7
	Скорость, %/мин.	1,8±0,2	2,7±0,4 p=0,03	3,3±0,5 p=0,06 p <sub>1</sub> =0,3
АДФ 10мкг/мл	Степень, %	46,4±4,2	65,4±6,2 p=0,01	56,8±3 p=0,05 p <sub>1</sub> =0,2
	Скорость, %/мин.	47,8±6	47,7±5,6 p=0,9	62,8±3,7 p=0,04 p <sub>1</sub> =0,02
АДФ 5мкг/мл	Степень, %	55±3,2	57,7±3,6 p=0,5	67,2±4,2 p=0,02 p <sub>1</sub> =0,2
	Скорость, %/мин.	71,7±6,4	61,8±4,8 p=0,2	79,4±6,8 p=0,4 p <sub>1</sub> =0,04
Адреналин	Степень, %	32,2±6,2	39,3±8,2 p=0,4	63±10,1 p=0,01 p <sub>1</sub> =0,08
	Скорость, %/мин.	28,3±3,3	33±4,2 p=0,3	53,2±7,2 p=0,002 p <sub>1</sub> =0,002
Ристоцетин	Степень, %	59,2±6,3	72,2±7 p=0,1	73±6,8 p=0,1 p <sub>1</sub> =0,9
	Скорость, %/мин.	73,6±5,1	68,2±4,6 p=0,4	79,7±5,3 p=0,4 p <sub>1</sub> =0,1

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей относительно группы контроля; p<sub>1</sub> – статистическая значимость различий между показателями 1 и 2 групп.

(табл.2). Отмечалось увеличение степени агрегации, индуцированной АДФ в концентрации 10 мкг/мл в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) в 1 группе пациентов, в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ) во 2 группе пациентов относительно группы контроля. Скорость агрегации, индуцированной АДФ в концентрации 10 мкг/мл возрастала только во 2 группе в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ), относительно группы контроля. При использовании индуктора АДФ в концентрации 5 мкг/мл возрастала степень агрегации в 1,3 раза во 2 группе ( $p < 0,05$ ), по сравнению с группой контроля. Отмечалось значительное увеличение степени и скорости агрегации, индуцированной адреналином в 1,9 раза в группе больных с перитонитом на фоне артериальной гипертензии ( $p < 0,01$ ), относительно группы клинического сравнения. Степень агрегации, индуцированной ристоцетином, возрастала в 1,2 раза в обеих группах больных, по сравнению с группой контроля.

Установлено, что у пациентов с перитонитом без артериальной гипертензии в анамнезе в венозной крови отмечалось увеличение концентрации антигена ADAMTS–13 в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) относительно пациентов, имеющих в анамнезе артериальную гипертензию, и в 1,2 ( $p < 0,01$ ) раза при сравнении с группой контроля (табл. 3). При этом отсутствовала разница содержания ингибитора ADAMTS–13 в крови пациентов 1 группы относительно группы контроля ( $p < 0,05$ ), одновременно зафиксировано увеличение уровня TFPI в крови пациентов 1 группы в 1,9 раз и 2 группы в 2 раза относительно показателей у здоровых ( $p < 0,05$ ). ADAMTS–13

– металлопротеиназа, принадлежащая к семейству пептидазных белков, биологической ролью которой является отщепление фрагментов от мультимерной молекулы фактора Виллебранда. Образовавшиеся молекулы фактора Виллебранда меньшего размера сохраняют гемостатический потенциал, но имеют меньшую адгезивно – агрегационную активность, что предохраняет организм от неоправданной агрегации тромбоцитов в зоне микроциркуляции. Таким образом, этот фермент необходим для высвобождения фактора Виллебранда в плазму, а также для регулирования его активности [6].

Уменьшение содержания металлопротеиназы ADAMTS–13 в крови пациентов с перитонитом и артериальной гипертензией в анамнезе, по сравнению с пациентами без артериальной гипертензии, позволяет судить о генерализованном повреждении эндотелия. Вместе с тем, уровень ингибитора ADAMTS–13 практически не менялся, что, возможно, объяснялось относительной «инертностью» механизмов его высвобождения, потреблением в процессе реализации гемостатических реакций [9].

TFPI является основным антикоагулянтом эндотелиального генеза, сдвиг его концентрации отражает состояние и активность клеток эндотелия [7]. Ранний путь вмешательства эндотелия в предотвращение чрезмерного образования тромбина вне зоны повреждения сосуда осуществляется путем экспрессии естественного антикоагулянта – ингибитора пути тканевого фактора (TFPI) [6]. При действиях первых следов тромбина

Показатели системы гемостаза у больных с перитонитом (M±m)

Показатель	Контроль (n=20)	1 группа (n=15)	2 группа (n=17)
Антиген ADAMTS-13, %	53,6±4,1	66,7±5,3 p=0,06	45,7±2,8 p=0,1 p <sub>1</sub> =0,002
Ингибитор ADAMTS-13, u/ml	96,5±1,1	102,9±2,6 p=0,03	101,8±5,1 p=0,3 p <sub>1</sub> =0,8
TFPI, ng/ml	124±14	236±28 p=0,001	248±34 p=0,002 p <sub>1</sub> =0,7

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей относительно группы контроля; p<sub>1</sub> – статистическая значимость различий между показателями 1 и 2 групп.

TFPI выделяется из специфических гранул хранения, размещается в связи с протеогликанами на эндотелиальной поверхности, откуда может высвобождаться в плазму. Баланс между TF – TFPI является одним из основных узлов равновесия в системе гемокоагуляции.

Таким образом, активация гемостаза у больных с перитонитом на фоне артериальной гипертензии имела системный характер [8], что на микроциркуляторном уровне усугубляло нарушения реологии и микрогемодинамики. Наличие артериальной гипертензии и ремоделирование сосудистой стенки сопровождалось у пациентов с перитонитом значимыми изменениями уровня TFPI в плазме.

У пациентов с перитонитом на фоне артериальной гипертензии имеется реологический дисбаланс, проявляющийся изменениями показателей микроциркуляции и гемостаза. Таким образом, течение системного воспалительного процесса и артериальная гипертензия взаимопотенцировали влияния на функциональное состояние клеток эндотелия.

### Выводы

1. Установлено, что у больных с перитонитом увеличивалась способность коагрегации лимфоцитов с тромбоцитами в 1,7 – 2,5 раза. Наличие артериальной гипертензии не оказывало значимого влияния на развитие данного феномена.

2. Выявлено, что у больных с перитонитом возрастала в 1,5 – 1,6 раза степень спонтанной агрегации тромбоцитов, в 1,5 – 1,8 раза увеличивалась скорость спонтанной агрегации. При этом сопутствующая патология в виде артериальной гипертензии приводила к возрастанию скорости индуцированной агрегации тромбоцитов в 1,3 – 1,9 раза.

3. Установлено, что у больных с перитонитом на фоне артериальной гипертензии уровень ADAMTS-13 в 1,5 раза ниже, чем у пациентов с перитонитом без сопутствующей патологии.

### Информация об авторах

1. Трусова Юлия Сергеевна – ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии Читинской государственной медицинской академии; e-mail: juliadok@rambler.ru

### Информация об авторах

1. Баркаган З.С. Введение в клиническую гемостазиологию. М.: Ньюдиамед-АО. 1998; 45.
2. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Модуляция лимфоцитарно-тромбоцитарного взаимодействия интерлейкином-2. Цитомины, цитокины и антигены главного комплекса гистосовместимости (HLA). Сборник науч. трудов. Выпуск 2. Чита. 1999; 32-34.
3. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Феномен лимфоцитарно-тромбоцитарного розеткообразования. Иммунология. 1999; 4: 35-37.
4. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Феномен лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии. XVIII съезд Физиологического общества им. И.П. Павлова. Тез. докл. Казань. 25-28 сентября 2001 г. 319.
5. Кузник Б.И., Степанов М.А. Физиология и патофизиология системы крови. Чита. 2002; 136 с.
6. Кузник Б.И., Максимова О.Г. Общая гематология: гематология детского возраста. Ростов-на-Дону: Феникс. 2007; 573.
7. Лычев В.Г., Усынин В.В., Андриенко А.В., Самойлова Т.М. Исследование ритмов микроциркуляции и реологии крови у больных гипертонической болезнью. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2009; 2: 12-15.
8. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Физиология и патофизиология эндотелия. Дисфункция эндотелия. СПб.: СПбГМУ. 2003; 380.
9. Сеидова Г.Б. Дисфункция эндотелия и развитие ИБС. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2005; 4: 13-19.
10. Шитикова А.С. Тромбоцитарный гемостаз. СПб. 2000; 208.
11. Vitkovsky Yu., Solpov A., Kuznik B. Interleukin 2 influence on platelet-lymphocyte adhesion. Thrombosis and Haemostasis. Suppl. Abstr. XVII Congress of the ISTH. Washington D.C. August 14-21, 1999. 141-142.
12. Vitkovsky Yu., Kuznik B., Solpov A. Role of interleukin-2 in lymphocytes rosette formation with platelet. Platelets 2000 Symposium. Ma'ale Hachamisha, Israel. 32.
13. Vitkovsky Yu., Kuznik B., Solpov A. Cytokine influence on lymphocyte-platelet adhesion. Thrombosis and Haemostasis. Suppl. July, 2001. 2711.

Поступила 17.11.2011 г.

2. Шаповалов Константин Геннадьевич – д.м.н., зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии Читинской государственной медицинской академии; e-mail: shkg26@mail.ru