

КОЛЛАГЕНСВЯЗЫВАЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ ФАКТОРА ВИЛЛЕБРАНДА, КОНЦЕНТРАЦИЯ ТКАНЕВОГО АКТИВАТОРА ПЛАЗМИНОГЕНА И ЕГО ИНГИБИТОРА У БОЛЬНЫХ С МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМОЙ

П. В. Громов, К. Г. Шаповалов, Ю. А. Витковский

ГОУ ВПО Читинская Государственная медицинская академия; Кафедра анестезиологии и реаниматологии

The von Willebrand Factor Collagen-Binding Activity, the Concentrations of Tissue-type Plasminogen Activator and Its Inhibitor in Patients with Mechanical Injury

P. V. Gromov, K. G. Shapovalov, Yu. A. Vitkovsky

Department of Anesthesiology and Reanimatology, Chita State Medical Academy

Цель исследования – оценить коллагенсвязывающую активность фактора Виллебранда (vWF), установить концентрацию тканевого активатора плазминогена (t-PA) и его ингибитора (PAI-1) в плазме пациентов с травматическим шоком. **Материал и методы.** Обследовано 44 человека. Уровень коллагенсвязывающей активности фактора Виллебранда, концентрация тканевого активатора плазминогена, ингибитора тканевого активатора плазминогена-1 в плазме людей определялись методом ИФА. **Результаты.** Установлено, что в плазме крови, взятой у пациентов в состоянии травматического шока II степени, коллагенсвязывающая активность vWF повышалась относительно контроля в 2,5 раза. При усугублении тяжести травмы, в группе больных с шоком III степени коллагенсвязывающая активность vWF возрастала в 2,9 раза. Установлено, что у больных с травматическим шоком II степени удлинялось время развития эглобулинового фибринолиза в 1,6 раза, причем в плазме крови в 2 раза уменьшалась концентрация t-PA, а PAI-1 – в 1,7 раза. При этом у пациентов с травматическим шоком III степени ЭФ удлинялся в 2,1 раза, уровень t-PA снижался в 3 раза, а PAI-1 – в 1,8 раза. **Заключение.** В плазме крови больных с травматическим шоком в 2,5–2,9 раза возрастала коллагенсвязывающая активность фактора Виллебранда. Уровень тканевого активатора плазминогена в плазме пострадавших с травматическим шоком уменьшался в 2–3 раза, а его ингибитора в 1,8–2 раза. **Ключевые слова:** шок, гемостаз, фибринолиз.

Objective: to evaluate the von Willebrand factor (vWF) collagen-binding activity and to measure the concentration of tissue-type plasminogen activator (t-PA) and its inhibitor (PAI-1) in the plasma of patients with traumatic shock. **Subjects and methods.** Forty-four patients were examined. The vWF collagen-binding activity and the concentrations of t-PA and PAI-1 in the plasma were measured by enzyme immunoassay. **Results.** The plasma taken from patients with second-degree traumatic shock showed a 2.5-fold increase in vWF collagen-binding activity, as compared with the controls. With severer injury, the collagen-binding activity of vWF increased by 2.9 times in a group of patients with third-degree shock. It was established that in patients with second-degree traumatic shock, the euglobulin fibrinolysis (EF) time was more 1.6 times longer, the plasma concentrations of t-PA and PAI-1 being decreased by 2 and 1.7 times, respectively. Moreover, in patients with third-degree traumatic shock, EF was 2.1 longer and the levels of t-PA and PAI-1 were 3 and 1.8 times lower. **Conclusion.** The plasma collagen-binding activity of vWF was increased by 2.5–2.9 times in patients with traumatic shock. The victims with traumatic shock showed 2–3- and 1.8–2-fold reductions in the level of t-PA and its inhibitor, respectively. **Key words:** shock, hemostasis, fibrinolysis.

При травмах, сопровождающихся развитием у больных травматического шока, отмечаются тяжелые нарушения функционального состояния системы гемостаза, реализующиеся в тромботических и геморрагических осложнениях и играющие значительную роль в возникновении, течении и исходах заболевания [1]. Важным звеном регуляции оптимального состояния го-

меостаза на фоне течения травматического шока является сосудисто-тромбоцитарный гемостаз и система фибринолиза [2]. При выраженных сдвигах их состояния возможно ухудшение течения травматической болезни, а также развитие осложнений в рамках синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, что приводит к нарушению микроциркуляции и последующему повреждению внутренних органов [3]. Следовательно, основными задачами в лечении пострадавших с травматическим шоком являются: быстрое восстановление эффективного транспорта кислорода, ликвидация последствий гипоксии и проявлений ре-

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Громов Петр Владимирович
E-mail: pitgrom@mail.ru

Таблица 1

Коллагенсвязывающая активность фактора Виллебранда у больных с различной степенью тяжести травматического шока ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа (n=12)	Шок II (n=18)	Шок III (n=14)
vWF	97±6	240±12 ($p < 0,01$)	287±13 ($p_1 < 0,01$)

Примечание. Здесь и в табл. 2: p – достоверность разницы показателей относительно контроля; p_1 – достоверность разницы показателей относительно больных с травматическим шоком II степени.

Таблица 2

Состояние системы фибринолиза у больных с различной степенью тяжести травматического шока ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа (n=12)	Шок II (n=18)	Шок III (n=14)
t-PA, нг/мл	1,8±0,4	0,9±0,1 ($p < 0,01$)	0,6±0,1 ($p < 0,01$, $p_1 < 0,01$)
PAI-1, нг/мл	96±5	56,1±3 ($p < 0,01$)	54,3±1 ($p < 0,01$, $p_1 < 0,01$)
ЭФ, с	157±10	251±13 ($p < 0,01$)	329±16 ($p < 0,01$, $p_1 < 0,01$)

перфузионного синдрома [3–5]. Состояние компонентов систем гемостаза и фибринолиза при травматическом шоке требует дальнейшего изучения.

Цель исследования – оценить коллагенсвязывающую активность фактора Виллебранда (vWF), установить концентрацию тканевого активатора плазминогена (t-PA) и его ингибитора (PAI-1) в плазме пациентов с травматическим шоком.

Материалы и методы

Обследовано 32 пациента с травматическим шоком II и III степени по Цибину [4], по шкале APACHE II тяжесть состояния соответствовала 18–24-м и 25–30-м баллам. Для исследования забирали венозную кровь. Коллагенсвязывающая активность фактора Виллебранда, концентрации тканевого активатора плазминогена, ингибитора тканевого активатора плазминогена-1 в плазме людей определялись методом ИФА с использованием наборов фирмы Technoclone GmbH (Австрия) в соответствии с инструкцией производителя. Фибринолиз оценивался по скорости растворения эуглобулинового сгустка по методу Н. Kowarzyk, К. Buluk (1954) (цитируется по Балу-да В. П. и соавт., 1980). Контрольные исследования получены при обследовании 12-и здоровых добровольцев. Для оценки количественных показателей определялись стандартные статистические характеристики: среднее значение и средняя ошибка средней ($M \pm m$). Для анализа нормальности распределения данных применялись критерии Колмогорова-Смирнова, Левина. Показатель достоверности вычислялся с использованием t -критерия Стьюдента с помощью пакета программ Microsoft Excel и «Биостатистика».

Результаты и обсуждение

Установлено, что в плазме крови, взятой у пациентов в состоянии травматического шока II степени, коллагенсвязывающая активность vWF повышалась относительно контроля в 2,5 раза ($p < 0,01$). При усугублении тяжести травмы, в группе больных с шоком III степени коллагенсвязывающая активность vWF возрастала в 2,9 ($p < 0,01$) (табл. 1).

Установлено, что у больных с травматическим шоком II степени удлинялось время развития эуглобулинового фибринолиза в 1,6 раза ($p < 0,01$), причем в плазме крови в 2 раза ($p < 0,01$) уменьшалась концентрация t-PA, а PAI-1 в меньшей степени – в 1,7 раза ($p < 0,01$). При этом у пациентов с травматическим

шоком III степени время развития эуглобулинового фибринолиза удлинялось в 2,1 раза ($p < 0,01$), уровень t-PA снижался в 3 раза ($p < 0,001$), а PAI-1 – в 1,8 раза ($p < 0,01$) (табл. 2).

При тяжелых шокогенных травмах имеются условия для генерализованной активации и повреждения эндотелия сосудов [6]. Непосредственная альтерация сосудистой стенки и изменение гормональной активности эндотелиоцитов сопровождаются повышением коллагенсвязывающей активности фактора vWF [7]. В начальной стадии развития шока отмечается реактивный тромбоцитоз, с последующим уменьшением за счет потребления и разрушения тромбоцитов. При этом изменяется их функциональная активность, одним из проявлений которой является спонтанная внутрисосудистая агрегация кровяных пластинок [8]. Одновременно происходит повреждение клеток эндотелия сосудов за счет ишемии, инкреции провоспалительных цитокинов, появления продуктов свободнорадикального перекисного окисления липидов, изменения напряжения сдвига [2]. С углублением тяжести шока у пациентов наблюдаются более выраженные отклонения.

Падение уровня t-PA в плазме больных с травматическим шоком свидетельствовало о снижении активности процессов фибринолиза. Наибольшее уменьшение содержания данного биологически активного соединения регистрировали у пациентов с III степенью шока. Падение уровня t-PA могло быть связано с его потреблением вследствие активации гемостаза, а также изменением напряжения сдвига на фоне явлений стаза и микротромбоза. Механическая травма, замедление кровотока на фоне спазма сосудов, повреждение эндотелиоцитов, обнажение коллагена, инкреция провоспалительных цитокинов сопровождалась иницированием процессов свертывания крови [9, 10]. Выброс t-PA на фоне индукции чрезмерного тромбообразования, стимуляции клеток эндотелия, является биологически целесообразной реакцией, направленной на ограничение указанного процесса, восстановление проходимости сосудов микроциркуляторного русла [6]. Истощение продукции активатора фибринолиза должно сопровождаться неблагоприятными сдвигами гомеостаза, тромбозами и ухудшением тканевой перфузии [12].

Уменьшение содержания в плазме крови PAI-1 отмечалось не так значительно, как t-PA. Возможно, при этом происходил определенный сдвиг в соотношении t-PA — PAI-1 в сторону депрессии фибринолиза [11]. Вместе с тем известно, что в норме PAI-1 находится в клетках-продуцентах в избытке относительно t-PA, и в физиологических условиях регистрируется преобладание ингибиторов фибринолитической активности [6, 7]. Подобный эффект способен потенцировать провоспалительные цитокины, действие которых, вероятно, опосредовано влиянием на эндотелиальную активность и секрецию [13]. Несомненно, существуют многоуровневые регуляторные взаимосвязи между активаторами фибринолиза и их ингибиторами [9].

Вместе с тем, торможение фибринолиза при травматическом шоке сопровождалось активацией сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза, что указывало на повышение вероятности развития внутрисосудистых тромбозов одновременно с несостоятельностью микроциркуляторного гемостаза и, как

следствие, опасностью геморрагий и повышенной кровоточивости. Вследствие ухудшения тканевой перфузии возрастала степень ишемических повреждений внутренних органов, риск формирования полиорганной недостаточности.

Выводы

1. В плазме крови больных с травматическим шоком коллагенсвязывающая активность фактора Виллебранда возрастает в 2,5–2,9 раза.

2. В плазме пострадавших с травматическим шоком уровень тканевого активатора плазминогена уменьшается в 2–3 раза, а его ингибитора в 1,8–2 раза, по сравнению со здоровыми людьми.

3. Максимальные отклонения коллагенсвязывающей активности фактора Виллебранда, содержания тканевого активатора плазминогена и ингибитора тканевого активатора плазминогена-1 регистрируются у пациентов с травматическим шоком III степени.

Литература

1. Штисман М. Н. Роль и место инструментального мониторинга функционального состояния системы гемостаза при критических состояниях. Автореф. дис. ... д. м. н. Новосибирск; 2006.
2. Кузник Б. И., Максимова О. Г. Общая гематология. Гематология детского возраста. Ростов-на-Дону; 2007.
3. Багненко С. Ф., Шах Б. Н., Лапшин В. Н. Коррекция расстройств микроциркуляции и профилактика реперфузионных нарушений у пострадавших с сочетанной шокогенной травмой. Клиническая физиология микроциркуляции 2007; 4: 49–55.
4. Цибин Ю. Н., Шушков Г. Д. Травматический шок. Л.; 1974.
5. Цыбуляк Г. Н. Лечение тяжелых и сочетанных повреждений. СПб.; 1995.
6. Петрищев Н. Н., Стойко Ю. М. Система гемостаза. В кн.: Мазуркевич Г. С. (ред.). Шок: Теория, клиника, организация протившоковой помощи. СПб.: Политехника; 2004. 327–363.
7. Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Физиология и патофизиология эндотелия. Дисфункция эндотелия. СПбГМУ; 2003. 4–38.
8. Петрищев Н. Н. Патофизиологические аспекты боли. В кн.: Михайлович В. А., Игнатов Ю. Д. (ред.). Болевой синдром. Л.: Медицина; 1990. 134–145.
9. Кузник Б. И. Физиология и патология системы крови. Чита: Степанов М.А.; 2002.
10. Золотокрылина Е. С., Морозов Н. В. Значение нарушений перфузии тканей и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в патогенезе посттравматической болезни у пациентов с массивной кровопотерей и тяжелой сочетанной травмой. Анестезиология и реаниматология 1995; 4: 24–29.
11. Brohi K., Cohen M.J., Ganter M.T. et al. Acute coagulopathy of trauma: hypoperfusion induces systemic anticoagulation and hyperfibrinolysis. J. Trauma 2008; 64 (5): 1211–1217.
12. Blomback M., Eklund J., Hellaren M. et al. Blood coagulation and fibrinolytic factors as well as their inhibitors in trauma. Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl. 1985; 178: 15–23.
13. Gando S. Disseminated intravascular coagulation in trauma patients. Semin. Thromb. Hemost. 2001; 27 (6): 585–592.

Поступила 08.04.09

Календарь научных конгрессов, конференций, симпозиумов, школ, семинаров в 2009 г.

25–27 августа 2009 г.

III Международный конгресс по респираторной поддержке.

<http://www.congress.scn.ru/>

Тезисы принимаются до: 30 апреля 2009 года.

28 августа — 1 сентября 2009

10 World Congress of Intensive and Critical Care Medicine

Florence, Italy.

<http://www.world.critical.care.org/>

Тезисы принимаются до: 28 февраля 2009 года.

29 августа — 1 сентября 2009

31 Congress ESPEN

Vienna, Austria.

<http://www.espen.org/>

Тезисы принимаются до: 1 апреля 2009 года.

4–5 сентября 2009

Межрегиональная конференция Ассоциации анестезиологов — реаниматологов СЗО и ЦФО

«Новые технологии в анестезиологии и реаниматологии»

Вологда, Россия.

<http://www.anest-cfo.ru/>

7–10 сентября 2009

European Congress of Paediatric Anaesthesia
Warsaw, Poland.

<http://www.feapa.org/>

9–12 сентября 2009

XXVIII Annual ESRA Congress

Salzburg, Austria.

www.kenes.com/esra

Тезисы принимаются до: 4 мая 2009 года.

10–12 сентябрь 2009

Пленум Федерации Анестезиологов и Реаниматологов России

Омск, Россия.

<http://www.far.org.ru/>