Е. В. Корж, Л. Н. Родимова, Е. В. Дмитриенко, Н. А. Трушина, О. К. Филиппова

РОЛЬ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В ФОРМИРОВАНИИ ДЕСТРУКЦИИ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ

Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького

По современным представлениям, биологическая роль системы гемостаза в условиях патологии состоит в образовании фибрина для отграничения воспалительных, дистрофических, некротических, опухолевых поражений органов и последующего их восстановления [1]. Отложение фибрина при свежих воспалительных процессах считается срочной, "аварийной" реакцией ткани на возникновение очага поражения. Выход фибрина происходит из сосудистого русла и прямо связан с выраженностью экссудативного компонента воспаления и повреждения сосудов. Последние, в свою очередь, определяются степенью нарушений в иммунной системе [5]. Вместе с тем, фибрин не является постоянной структурой организма и после выполнения своей биологической функции должен быть удален при помощи системы фибринолиза [1].

При развитии туберкулеза на фоне выраженного иммунодефицита и преобладания экссудативного характера воспаления с поражением микрогемоциркуляторного русла легких становится возможным значительное отложение фибрина в зоне воспаления. Поражение эндотелия сосудов приводит к активации факторов "контакта", активации и адгезии тромбоцитов и способствует выделению тканевого тромбопластина, играющего роль катализатора по отношению к начинающимся процессам локального выделения и свертывания фибрина. В патогенезе выпадения фибрина и формирования индуративного характера воспалительной тканевой реакции при туберкулезе важную роль могут играть альвеолярные макрофаги, обладающие способностью вырабатывать прокоагулянтные факторы, в частности тканевой тромбопластин и фактор V [1, 10]. Появление местных локальных отложений фибрина может сопровождаться таким же локальным выделением активаторов плазминогена без сколько-нибудь заметных изменений свертывающей системы крови и ее фибринолитической активности [1]. Очевидно, этим объясняются незначительные различия по показателям, выявленные нами в группах больных различными формами туберкулеза легких с умеренной остротой процесса. С усилением иммунодефицитного состояния организма и, следовательно, выраженности экссудативных нарушений, расстройства коагуляции на местном уровне в легочной ткани становятся более выраженным и уже способны оказывать влияние на систему гемостаза крови. При этом формируется "порочный круг", поддерживающий прогрессирование патологического процесса, когда состояние гиперкоагуляции благоприятствует образованию фибрина, а последний локализуется там, где стаз и сосудистые поражения становятся решающими факторами. Мы считаем, что развертывание патологических реакций в очаге туберкулезного воспаления способно активировать систему свертывания крови и влиять на локальное распределение фибрина, что вместе с коагулирующим воздействием на белковые субстанции альвеолярного экссудата иммунных комплексов и высвобождающихся липидных компонентов микобактериальной клетки приводит к образованию казеозно-фибринного сгустка. Последующий лизис фибрина в результате активации плазминовой системы в тканях и крови способствует расплавлению этого сгустка и образованию деструкции легочной ткани (рис.). При этом обширность деструктивных явлений в легких зависит, очевидно, от исходного функционального состояния организма (особенно, иммунной системы), влияющего как на объем казеозного перерождения ткани, так и активность процессов коагуляции и количество отложений фибрина.

Отсутствие заметных отклонений в свертывающей системе крови больных с умеренной активностью воспалительного процесса объясняется, очевидно, быстрым развитием облитерирующего тромбангиита, блокадой выброса активных веществ в периферическую кровь и превалированием местных патологических реакций. При высокой степени воспалительного процесса с обширным повреждением ткани легких возможно изменение коагулирующего потенциала крови, степень которого может быть маркером тяжести туберкулезного процесса.

Наши выводы согласуются с исследованиями Astrup T. [13, 14], сформулировавшем теорию "интеграции", которая представляет процесс восстановления тканей посредством локального образования фибрина и последующего его растворения. Автор рассматривал отложения фибрина как матрицу для мигрирующих фибробластов в процессе образования репаративной соединительной ткани. Особенно эта функция выражена в случаях тканевых поражений, сопровождающихся образованием преимущественно фибринсодержащего экссудата без наличия форменных элементов крови [8]. Следовательно, отложение фибрина является закономерным явлением и необходимой предпосылкой для нормального восстановления пораженных тканей. При этом конечное рассасывание и удаление фибрина составляет необходимое условие для успешной репарации и зависит от системы фибринолиза. Очевидно, возникновение деструкции при туберкулезной пневмонии в большой степени зависит от соотношения свертывающей и противосвертывающей систем на местном тканевом уровне [1, 10].

Лизис казеозно-фибринного сгустка обусловливается освобождением активатора плазминогена из эндотелия сосудистого, преимущественно венозного, русла, а также повышением активности альвеолярных макрофагов, также способных активировать фибринолиз и фагоцитировать фибрин и продукты его распада [4]. Мы предполагаем, что процессы, ведущие к лизису отложившегося в участках казеозного некроза фибрина, являются основой расплавления казеозных масс с последующим их отторжением и образованием деструктивных явлений в легочной ткани. Косвенно это подтверждается особенностями влияния факторов гемостаза на развитие туберкулеза в случае видовых различий в резистентности организма к инфекции [14]. Так, в ткани легких крыс, характеризующихся природной устойчивостью к туберкулезу, зареги-

© Корж Е. В., Родимова Л. Н., Дмитриенко Е. В., Трушина Н. А., Филиппова О. К., 2006

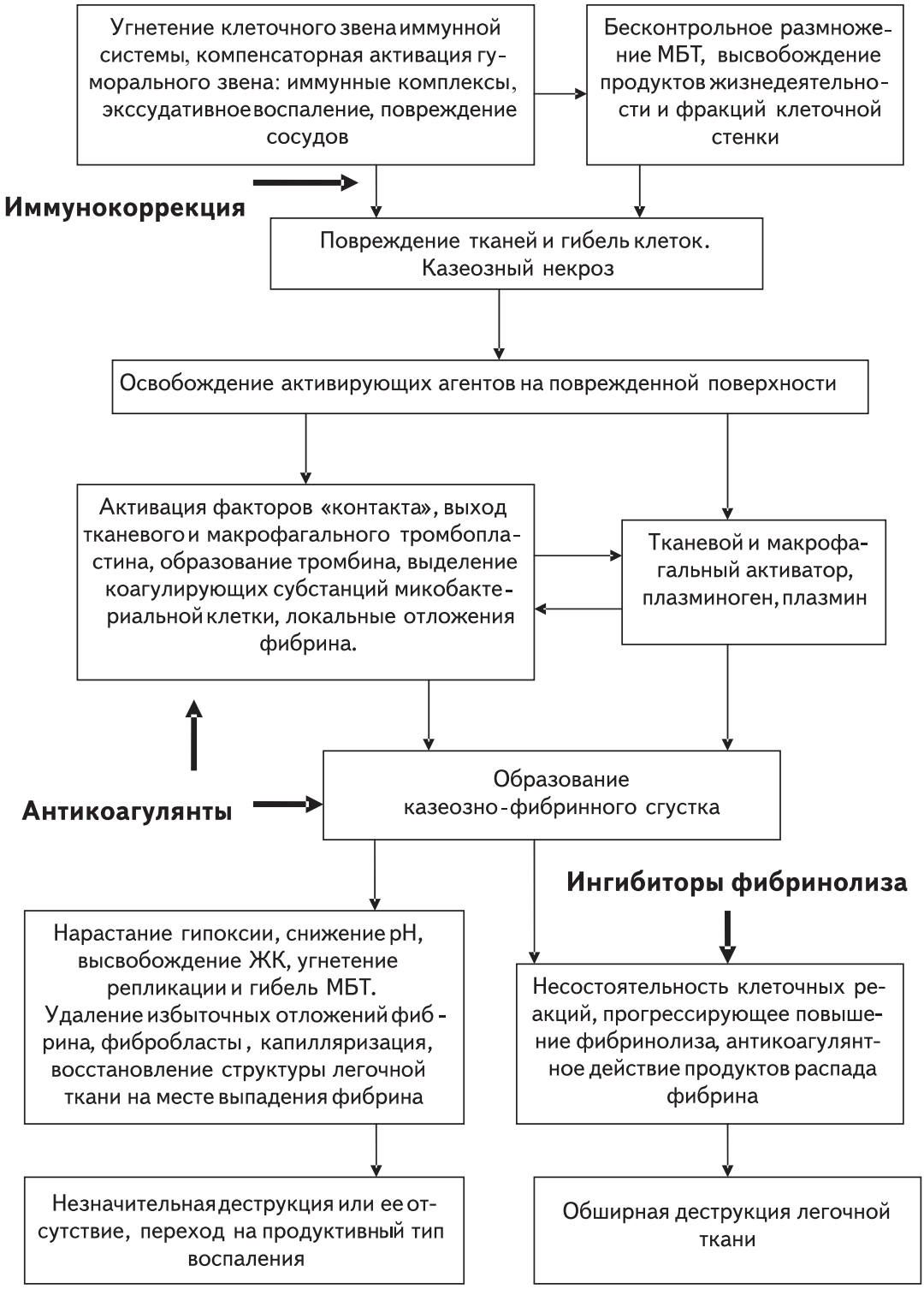

Рис. Гипотетическая схема роли системы гемостаза в формирования деструкции при туберкулезе легких и точки возможного применения патогенетической терапии

стрировано высокое содержание активатора плазминогена и низкая тромбопластическая активность. У морских свинок, которые высокочувствительны к туберкулезной инфекции, напротив, содержание активатора крайне низкое, и повышено количество антипротеаз. При заражении крыс вирулентными культурами МБТ в легких редко встречаются деструктивные изменения [7], что происходит, возможно, из-за эффективного торможения активации коагулирующих факторов в легочной ткани и отсутствия значительных местных отложений фибрина. Противоположные реакции протекают у морских свинок, в результате чего формируются обширные участки туберкулезного поражения и множественные каверны. Очевидно, что первичным патогенетическим звеном на местном уровне, лежащим в основе развития деструктивных явлений при туберкулезе, является активация коагулирующих факторов легочной ткани.

На основании полученных данных можно наметить и основные направления в тактике лечения больных туберкулезом легких. Основными определяющими моментами

должны быть оценка состояния иммунной системы и, соответственно, степени активности воспалительного процесса, а также, в меньшей степени, соотношение свертывающей и противосвертывающей систем крови. Значимость последних в системе лабораторной диагностики определяется не вкладом этих систем в процесс формирования деструкции в легочной ткани, а недостаточной информативностью показателей, определенных в периферической крови. Поэтому желательна разработка методик, позволяющих более четко получить представление о процессах образования и лизиса фибрина непосредственно в легочной ткани.

Таким образом, при туберкулезе легких система гемостаза может играть одну из главных ролей в патогенезе деструктивных явлений в легочной ткани, обусловливая развертывание каскада взаимозависимых патогенетических реакций с формированием фибринно-казеозного сгустка, последующим его лизисом, расплавлением казеозных масс, их отторжением и формированием полостей распада. Коррекция выявленных нарушений в системе гемостаза позволит повысить эффективность лечения деструктивного туберкулеза, при этом критерии назначения соответствующих мероприятий нуждаются в дальнейшей разработке для определения четких показаний к назначению про- или антикоагулянтной терапии с учетом стадии развития патологического процесса. Необходима также разработка методик, позволяющих получить представление о процессах образования и лизиса фибрина непосредственно в легочной ткани.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Андреенко Г. В.* Фибринолиз (биохимия, физиология, патология). — Москва, 1979. — 320 с.
2. *Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Уколова М. А.* Адаптационные реакции и резистентность организма / Северо-Кавказкий НЦ высшей школы; Отв. ред. А. Б.Коган, 3-е изд., доп. — Ростов-на-Дону, 1990. — 223 с.
3. *Дранник Г. Н., Ена Я. М., Варецкая Т. В.* Продукты расщепления фибрина/фибриногена при патологических процессах (биохимические и клинические аспекты). — Киев: Здоров'я, 1987. — 183 с.
4. *Зубаиров Д. М., Субханкулова Ф. Б., Эвранова Г. Б.* Участие альвеолярных макрофагов в катаболизме фибриногена и фибрина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1989. — № 3. — С. 335—337.
5. *Корж Е. В., Трунова О. А., Дмитриенко Е. В.* Состояние иммунной системы у больных деструктивным туберкулезом легких в период эпидемии // Укр. пульмонол. журнал. — 2004. — № 2. — С. 35—38.
6. *Раби К.* Локализованная и рассеянная внутрисосудистая коагуляция // Пер. с франц.- Москва: Медицина, 1974. — 210 с.
7. *Руководство* по туберкулезу / Под общей редакцией В. Л. Эйнис, А. И. Струкова. — Москва: Медгиз, 1959. — 673 с.
8. *Струков А. И., Соловьева И. П.* Морфология туберкулеза в современных условиях. — Москва: Медицина, 1986. — 220 с.
9. *Фещенко Ю. І., Мельник В.М.* Сучасні методи діагностики, лікування і профілактики туберкульозу // Київ: Здоров'я. — 2002. — 901 с.
10. *Фибринолиз.* Современные фундаментальные и клинические концепции // Под общ. ред. П. Дж. Гаффни / Пер. с англ.- Москва: Медицина, 1982. — 235 с.
11. *Черний В. И., Талалаенко А. Н., Костенко В. С., Бондарь О. Н.* Показатели динамической межфазной тензиометрии как маркеры эндотоксикоза у беременных с преэклампсией // Вестник неотложной и восстановительной медицины. — 2003. — № 4. — С. 284—287.
12. *Чернушенко Е. Ф.* Актуальные проблемы фтизиоиммунологии (обзор литературы и собственных исследований) // Журнал АМН Украины. — 2004. — № 2. — С. 352—367.
13. *Astrup T. Glas K.* Thromboplastic and fibrinolytic activity in lungs of some mammals // Lab Invest. — 1970. — Vol. 22, № 5. — P. 45—69.
14. *Astrup T.* Cell-induced fibrinolysis: a fundamental process // Proteases and Biol. Control, Cold Spring Harbor. — 1975.

РОЛЬ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В ФОРМИРОВАНИИ ДЕСТРУКЦИИ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ

Е. В. Корж, Л. Н. Родимова, Е. В. Дмитриенко, Н. А. Трушина, О. К. Филиппова

Резюме

При туберкулезе легких система гемостаза может играть одну из ведущих ролей в патогенезе деструктивных явлений в легочной ткани, обусловливая развертывание каскада взаимозависимых патогенетических реакций с формированием фибринно-казеозного сгустка, дальнейшим его лизисом, расплавлением и отторжением казеозных масс и формированием полости распада. Коррекция выявленных нарушений в системе гемостаза может повысить эффективность лечения деструктивного туберкулеза, при этом критерии назначения соответствующих мероприятий нуждаются в дальнейшей разработке для определения четких показаний к назначению про- или антикоагулянтной терапии с учетом стадии развития патологического процесса. Необходима также разработка методик, позволяющих получить представление о процессах образования и лизиса фибрина непосредственно в легочной ткани.

THE ROLE OF HEMOSTASIS IN FORMATION OF DESTRUCTIVE LESIONS IN PULMONARY TUBERCULOSIS

E. V. Korzh, L. M. Rodimova, K. V. Dmitrienko, H. A. Trushina, O. K. Filipova

Summary

The system of hemosthasis may play one of main roles in pathogenesis of lung destruction, causing a cascade of pathogenesis reactions with formation of fibrotic-caseos clot, it's lyses and melting of caseos mass and subsequent cavitation. Correction of these alterations may increase the effectiveness of treatment of destructive tuberculosis. Criteria of administration of correspondent therapy need further development in order to establish strict indications for anticoagulant therapy, considering the stage of pathological process. It is necessary to work out the methods for evaluation of fibrin synthesis and lysis in lung tissue.