

Роль нарушения некоторых метаболических процессов эритроцитов крови при рецидивирующих носовых кровотечениях и их коррекция

А.Ж. Антонян, Р.М. Ханамиян, П.А. Казарян

Кафедры болезней уха, горла и носа НИЗ им. С.Х.Авдалбеяна и ЕРГМУ им.Гегарци, Республиканский гематологический центр им.Р.О.Еоляна МЗ РА, Ереван, Армения

375025, Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: носовое кровотечение, фосфолипиды, ПОЛ, тампонада носа

В современном понимании носовые кровотечения (НК) как одно из наиболее часто встречающихся патологических состояний нередко являются первыми проявлениями различных соматических заболеваний. В последние годы отмечается рост числа затяжных и рецидивирующих форм НК [13]. По данным различных авторов, их частота составляет 2-5% от всех госпитализированных в ЛОР отделение и 37% от всех госпитализированных с патологиями носа и околоносовых пазух [3,13].

По данным большинства авторов, наиболее частой причиной возникновения НК является артериальная гипертензия (АГ) [4,20,22]. Однако, несмотря на достигнутые успехи в диагностике, лечении и профилактике носовых кровотечений различной этиологии, эта проблема остается малоизученной и актуальной.

Недостаточность изучения механизмов нарушения системы гемостаза и отсутствие оптимальных принципов предупреждения последствий массивных НК, ведущих к резкой анемизации организма с угрозой для жизни больного, свидетельствуют о неотложности данной проблемы [14,15].

Одной из важнейших и первоочередных задач профилактики НК следует считать раннее выявление начальных стадий патологического процесса – нарушения системы гемостаза, с целью их раннего и активного лечения. Данная проблема диктует необходимость поиска более информативных критериев оценки тяжести течения патологии и разработки патогенетически обоснованных методов профилактики и лечения НК. Существует большое количество способов и методов остановки НК, однако основным общепринятым способом является тампонада [1,5]. Существующие до настоящего времени носовые тампоны имеют ряд недостатков: плохо впитывают кровь, прилипают к слизистой оболочке полости носа и после их удаления нередко наблюдаются рецидивы кровотечений [19,21].

Несмотря на определенные успехи в лечении НК, стабильность его частоты, указывает на то, что многие аспекты данной проблемы недостаточно изучены и

требуют дальнейших целенаправленных исследований для разработки более эффективных методов терапии. Известно, что гемостаз обеспечивается комплексом биохимических, физиологических и биофизических процессов [3]. Велика роль биохимических методов оценки активности и тяжести течения патологического процесса. Немаловажную роль играют отдельные представители фосфолипидов, участвующие как в сосудисто-тромбоцитарном, так и коагуляционном механизме свертывания крови [8].

По современным представлениям, структурно-функциональная характеристика биомембран является информативным показателем различных патологических состояний организма [2,6,16]. Поэтому исследование мембранных аспектов патогенеза и терапии НК является весьма актуальным. Важная роль придается также перекисному окислению липидов (ПОЛ) в биологических мембранах. Создана теория токсического действия на биомембраны конечных продуктов свободнорадикального окисления (СРО), разработаны эффективные методы антиоксидантотерапии. Считается, что наиболее информативным является исследование метаболизма липидных компонентов биомембран [10,11,17,18]. В доступной нам литературе отсутствуют работы по исследованию спектра фосфолипидов и СРО при НК, их роли в развитии НК и его рецидивировании.

Целью настоящей работы явилось выявление роли метаболизма мембранных фосфолипидов (ФЛ), процессов ПОЛ и активности фосфолипазы A_2 в патогенезе НК, предупреждение их рецидивов и повышение эффективности проводимого лечения.

Материал и методы

Исследования проводились у 114 больных в возрасте от 17 до 67 лет (37 ± 2.5), находившихся на лечении в стационаре по поводу НК в стадии проявления первых признаков заболевания (основная группа) в

период с 1997 по 2002 гг. Из них мужчин было 59 (51,5%), женщин – 55 (48,5%).

Исходя из причины НК, исследуемую группу составили больные со следующими заболеваниями: у 49,1% больных (56 чел. – I гр.) причиной кровотечения послужила АГ, у 13,2% (15 чел. – II гр.) травма, у 8,7% (10 чел. – III гр.) – ОРВИ. Больные с относительно редкими причинами НК (заболевания крови, печени, женской половой сферы, опухоли носа и др.) в группу исследования не включались. Отдельную группу составили больные, которым проводились хирургические вмешательства полости носа по поводу искривления носовой перегородки – 29 % (33 чел.). Ведущее место среди причин НК занимала АГ.

Биохимические показатели определяли в мембранах эритроцитов крови, полученных методом дифференциального центрифугирования. Для изучения состояния компонентов мембран эритроцитов проводилось фракционирование индивидуальных фосфолипидов методом тонкослойной хроматографии на закрепленном слое адсорбента марки ЛС 5/40. Активность ПОЛ определялась по Стоксу. Исследование активности фосфолипазы А₂ проводилось спектрофотометрическим методом. Все биохимические показатели определялись до и после комплексного лечения (через 5-7 дней). В качестве контрольной группы обследовано 30 практически здоровых лиц (доноры) в возрасте от 17-65 лет, не имевших в анамнезе НК. Каждому больному были произведены общепринятые лабораторные исследования крови: общий и биохимические анализы, коагулограмма, время свертывания. В общих анализах крови признаков постгеморрагической анемии, тромбоцитопении выявлено не было. В коагулограммах грубых нарушений свертывания крови не обнаруживалось.

Для остановки НК применяли три вида тампонов: марлевые у 54 больных, тельфу у 35 и качественно новые тампоны PVA – у 25 больных (табл. 1).

Таблица 1

Распределение исследуемых групп больных

Причины НК Тампоны	АГ n=56	Местные n=25	Септопластика n=33
Марля	28	11	15
Тельфа	18	7	10
PVA	10	7	8

В I группе тампонада носа марлевыми тампонами произведена 28 больным, тельфа введена 18 больным, PVA тампоны – 10. Во II группе марлевые тампоны

ведены 11 больным, тельфа – 7 и PVA тампоны – 7 больным. В III группе марлевые тампоны использованы у 15 больных, тельфа – 10 и PVA тампоны – у 8 больных. Последние обладают рядом преимуществ: высоким абсорбирующим свойством, набухают при контакте с влажной средой (слизь, кровь, медикамент). Тампон PVA состоит из губчатого полимерного органического соединения (поливинилалкоголь), сжатого в двух направлениях в виде тонких, длинных листов-стрипов. Маленькие размеры тампона дают возможность легко и безболезненно вводить в полость носа и удалять его. Благодаря полиэтиленовым оболочкам, эти тампоны не прилипают к слизистой оболочке (не нарушают ее целостность). После удаления тампона PVA слизистая полости носа не повреждается и, следовательно, кровотечение не повторяется, к тому же практически не нарушается ее транспортная функция. Тампоны удалялись из полости носа на вторые сутки (через 48 ч.).

По данным различных авторов [5,8,9,13], одним из самых существенных недостатков марлевой тампонады является активация местного фибринолиза, угнетение МЦТ, травма слизистой оболочки полости носа с образованием в этих участках грануляционной ткани, которая может стать источником кровотечения после удаления тампонов.

В связи с вышеизложенным, для предотвращения развития местного фибринолиза и предупреждения рецидивов НК, мы нашли целесообразным пропитать тампоны антиоксидантным препаратом тиосульфатом натрия, учитывая его противовоспалительный, мембраностабилизирующий, повышающий антиоксидантную (АО) защиту слизистой оболочки свойства. Для определения влияния тиосульфата натрия на мукоцилиарный транспорт (МЦТ) слизистой оболочки полости носа мы ставили сахариновый тест.

Для оценки эффективности применения PVA по сравнению с другими общепринятыми видами тампонов нами была разработана форма опросного листа, включающая следующие показатели:

1. Дискомфорт при удалении – незначительный, умеренный, выраженный,
2. Рецидив кровотечения после удаления – нет, незначительное (несколько капель), значительное,
3. Состояние транспортной функции слизистой оболочки полости носа оценивалось сахариновым тестом (Лавренова Г.В. и соавт. 1985, Puchell G. et al., 1981) по времени появления сладкого вкуса во рту (13.0 ± 0.9 мин) – I°, II°, III°.

Результаты и обсуждение

В результате анализа опросных листов выявлено.

Таблица 2

Результаты исследования скорости МЦТ у больных с НК ($M \pm m$ мин)

Группа больных	Нормальные показатели времени МЦТ	После удаления тампонов	На 3-ьи сутки после удаления тампонов	На 5 суток после удаления тампонов
Марл. тампоны	13,0±0,9	5,2±0,21 (III°) *	29,16± 2,84	23,6±0,26 (III°)*
Тельфа		7,2±0,25 (II°) *	26,31± 2,14	16,7±0,29 (II°)*
PVA		10,7±0,36 (I°) *	16,21± 3,23	14,1±0,32 (I°)*

Примечание: Здесь и далее * – достоверные отличия от нормы при $P < 0,05$

ито во всех группах у больных, которым вводились PVA тампоны дискомфорта после их удаления не отмечалось. повторное кровотечение наблюдалось только у 4 больных, сахаринный тест у них был в пределах нормы.

Во всех группах выраженный дискомфорт отмечали все больные, которым введены марлевые тампоны. Значительное кровотечение после удаления марлевых тампонов наблюдалось у 35 больных, незначительное – у 15. Сахаринный тест у этих больных – третьей степени.

Больные, которым была введена тельфа, отмечали незначительный или умеренный дискомфорт. После удаления тельфы наблюдалось незначительное кровотечение, у 6 пациентов кровотечения не наблюдалось. Сахаринный тест в этой группе либо второй степени, либо первой.

Сахаринный тест производили сразу после удаления тампонов, на 3-ьи и 5-е сутки после удаления последних. Сразу после удаления тампонов отмечалось ускорение МЦТ у всех больных, однако у больных, которым были введены PVA тампоны, сахаринный тест был ближе к норме. После удаления тампонов у

больных, которым была произведена марлевая тампонада, при осмотре в полости носа отмечался значительный отек слизистой оболочки и слизистый экссудат, что было слабее выражено у больных, подвергшихся тампонаде PVA тампонами. Следовательно, в этой группе и показатели времени МЦТ были ближе к норме. На 3-ьи сутки после удаления тампонов сахаринный тест приближался к нормальным цифрам и у остальных больных, которые подвергались тампонаде марлевыми тампонами и тельфой.

Наблюдение за больными с НК выявило преимущество предложенного нами способа остановки НК с применением атравматичных тампонов, пропитанных антиоксидантом (тиосульфат натрия): значительно снизилась вероятность рецидивов кровотечения после их удаления, отек слизистой оболочки полости носа был значительно меньше, чем при традиционной тампонаде марлевыми тампонами. Примечательно, что тиосульфат натрия, обладая противовоспалительным и мембраностабилизирующим действием на слизистую оболочку, повысил местную АО защиту, тем самым стимулируя местный гемостаз.

В результате проведенных исследований биохими-

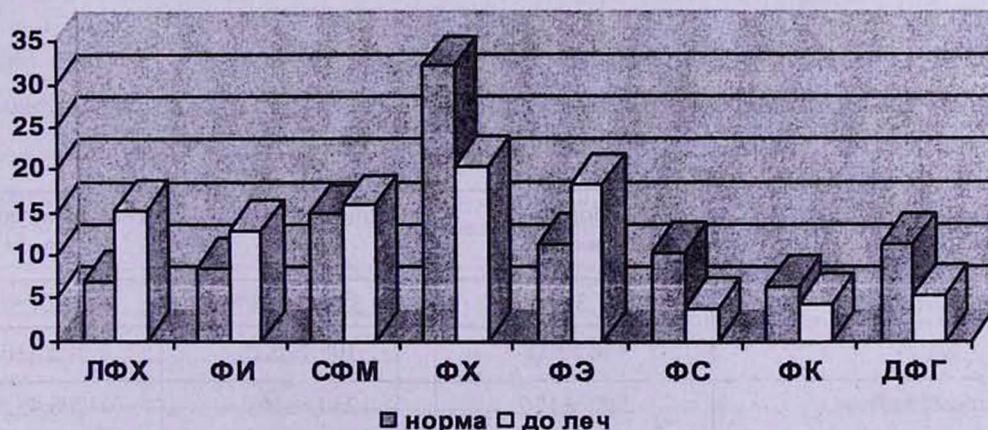


Рис. 1 Изменения содержания отдельных представителей фосфолипидов эритроцитарных мембран (% от суммы) при рецидивирующих НК

ческих показателей установлено, что при носовых кровотечениях наблюдается существенное нарушение обмена мембранных липидов – важнейших структурных и функциональных организаций биомембран, что проявляется значительным изменением количественного и качественного состава фосфолипидов эритроцитарных мембран (рис. 1).

По нашим данным, НК характеризуется резким увеличением относительного содержания цитотоксичных и мембранолитических лизофосфатидилхолинов (ЛФХ), с одновременным значительным снижением уровня преобладающих в мембранах фосфатидов-глицеридов. В этих условиях наблюдается статистически достоверное ($P < 0,01$) увеличение уровня фосфатидилинозидов (ФИ) и фосфатидилэтаноламинов (ФЭ). Из результатов следует, что уменьшение уровня большинства фракций фосфатидов-глицеридов эритроцитарных мембран является результатом подавления биосинтеза этих соединений, о чем свидетельствует значительное уменьшение концентрации ФК – важнейших исходных метаболитов фосфатидогенеза. Увеличение же концентрации ФИ указывает на нарушение метаболизма компонентов фосфоинозитидного цикла, имеющего важное значение в проявлении функциональной активности клеток. Наблюдаемое резкое увеличение концентрации цитотоксичных ЛФХ на фоне заметного уменьшения количества ФХ, безусловно, является результатом усиления процессов деградации мембранных липидов, активации деятельности фосфолипаз, в частности фосфолипазы А2 в мембранах эритроцитов при данной патологии.

Таким образом, НК сопровождается нарушением метаболизма почти всех классов мембранных липидов, в том числе и отдельных представителей фосфатидов-глицеридов, что, несомненно, может привести к изменению функциональной активности эритроцитарных мембран. При этом наблюдается определенная связь между изменениями биохимических показате-

лей и тяжестью течения заболевания.

В результате проведенных нами исследований установлено, что при рецидивирующих НК образованный дисбаланс между антиоксидантной системой и процессами ПОЛ вызывает дальнейшую активацию СРО, приводящую к повторному нарушению структурной организации эритроцитарных мембран, повышению их микровязкости. Установлено, что однократная кровопотеря у больных приводит к формированию физиологических компенсаторных механизмов, защищающих мембраны эритроцитов от повреждения, происходит активация антиоксидантной защиты организма [5].

Полученные нами данные свидетельствуют об истощении компенсаторных механизмов организма, нарушении равновесия между ПОЛ и антиоксидантной системой со значительным увеличением интенсивности течения процессов ПОЛ мембран эритроцитов при рецидивирующих НК. При сравнительном анализе полученных результатов СРО с данными традиционных лабораторных исследований крови мы обнаружили, что при наличии глубоких нарушений со стороны биохимических показателей выявляются лишь незначительные сдвиги в общем анализе крови и коагулограмме больных с рецидивирующими НК (табл.3).

Таким образом, сравнительный анализ данных общепринятых лабораторных исследований крови и биохимических показателей позволяет заключить, что не всегда можно выявить глубокие нарушения в системе гемостаза с помощью общепринятых лабораторных исследований. Определение биохимических показателей дает возможность обнаружить некоторые стороны молекулярных механизмов нарушения системы гемостаза при НК различной этиологии и дает возможность раннего определения фактора риска рецидивирования.

Таблица 3

Сравнительный анализ общепринятых гемодинамических показателей с биохимическими показателями при однократных и рецидивирующих НК (мкмоль/л)

Показатели \ Группа обследуемых	Норма n=30	Однократные НК n=60	Рецидивирующие НК n=54
ПОЛ	31,3±0,7	38,28±0,29*	52,01±0,3*
Нб	118,6±0,8	108,7±0,2*	102,4±0,4*
К-во тромбоцитов	226,2±35,2	230,6±26,2	206,4±29,4
Фибриноген	220±0,9	268±0,2*	410±0,2*



Рис. 2. Изменения содержания отдельных представителей фосфолипидов мембран эритроцитов (% от суммы) при НК и после проведенного лечения

Так как продукты СРО липидов эритроцитарных мембран участвуют в ускорении синтеза индукторов агрегации эндоперекисей, простагландинов, тромбоксанов, в ингибировании природного антиагреганта-простациклина, фосфолипиды участвуют в образовании тромбина с помощью активации протромбиназы, то накопление продуктов ПОЛ может привести к нарушению сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звена системы гемостаза.

После проводимого лечения с применением марлевых тампонов в комплексе с местной антиоксидантотерапией наблюдается лишь незначительная тенденция в сторону нормализации уровня большинства фракций мембранных липидов (ФИ, ФХ, ФЭ и ДФГ), в том числе и цитотоксичных фосфолипидов (ЛФХ). Уровень остальных фракций фосфолипидов (СФМ, ФС и ФК) не подвергается существенным отклонениям (рис.2).

ям (рис.2).

После лечения с применением тельфы отмечается определенная тенденция к нормализации содержания большинства фракций фосфолипидов мембран эритроцитов. Наблюдаемые положительные сдвиги более выражены чем результаты исследований с применением марлевых тампонов, однако полной нормализации биохимических показателей не наблюдается.

Примечательно, что включение в лечебные мероприятия качественно новых видов носовых тампонов PVA, часто исключающее рецидивы кровотечений, характеризуется полной нормализацией уровня большинства фракций мембранных фосфолипидов, чего мы не констатировали при применении других тампонов. Наблюдается также почти полная нормализация уровня продуктов ПОЛ в мембранах эритроцитов крови.

Таблица 4

Изменения интенсивности процессов ПОЛ мембран эритроцитов (мкмоль/л) при рецидивирующих НК и после проводимого лечения

К-во больных абс.ч.	Вид тампона	Показатели ПОЛ		
		норма, n=30	до лечения	после лечения
54	марл.тампоны	31,3 ± 0,7	47,12±0,29	43,63±0,36*
35	тельфа			43,37±0,36*
25	PVA тампоны			32,51±0,45**

* сравнение данных до лечения с данными контрольной группы,

** сравнение данных после лечения с данными контрольной группы

После проведенного комплексного лечения с применением марлевых тампонов и тельфы наблюдается некоторое подавление скорости свободнорадикального окисления липидов.

Таким образом, результаты проведенных нами исследований позволяют заключить, что активация процессов ПОЛ при рецидивирующих НК приводит к истощению резервов АО защиты сыворотки и форменных элементов крови, что является одним из важнейших звеньев патогенеза рецидивирующих НК. Нами установлено, что неблагоприятное течение РНК находится в прямой зависимости от активации про-

цессов СРО на фоне угнетения АО защиты. Следовательно, лечение рецидивирующих НК должно включать препараты, предупреждающие активацию процессов ПОЛ и повышающие уровень АО защиты клеток. Это обеспечит сохранность мембран эритроцитов, что, в свою очередь, уменьшит вероятность рецидивов кровотечения. Вместе с тем нами было установлено, что целесообразно применение нового типа атравматичных PVA тампонов, которые обладают рядом положительных и качественно новых свойств, что позволяет применять их как при остановке спонтанных НК, так и после хирургических вмешательств.

Поступила 13.10.06

Արյան էրիթրոցիտների նյութափոխանակության որոշ գործընթացների խանգարումները քթային կրկնվող արյունահոսությունների ժամանակ

Ա.Ժ. Անտոնյան, Ռ.Մ. Խանամիրյան, Պ.Ա. Ղազարյան

Կատարվել է բնորոշական ցուցանիշների հետազոտություն քթային արյունահոսությամբ 114 հիվանդների մոտ: Ստացված ցուցանիշների ամփոփման արդյունքում հաստատվել է, որ քթային արյունահոսությունների ժամանակ տեղի է ունենում էրիթրոցիտների քաղամթերքի լիպիդների գերօքսիդացում, որը բերում է բջիջների քայքայման և լուրջ խաթարումների մակարդանի համակարգում: Ստաց-

ված հետազոտությունների տվյալները հնարավորություն են տվել մոլեկուլային մակարդակով բացատրել կրկնվող արյունահոսությունների ծագումնաբանության որոշ ասպեկտները և առաջարկել համալիր բուժում ատրավմատիկ տամպոնների և հակաօքսիդանտների կիրառմամբ՝ արյունահոսությունների ռեցիդիվները կանխելու նպատակով:

The role of disorders and correction of some processes of metabolism of blood erythrocytes in relapsing nasal epistaxes

A.J. Antonyan, R.M. Khanamiryan, P.A. Ghazaryan

We examined 114 patients with acute nasal epistaxes aged 17-65 years. The clinical and laboratory observations have revealed intensification of the lipid peroxidation processes leading to dysfunction of structural organi-

zation of erythrocyte membranes. This allows to explain some mechanisms of the dysfunction in hemostase system and propose pathogenically justified methods of prophylactics and treatment of the nasal epistaxes.

Լիտերատուրա

1. *Аксенов В.М., Тимофеев В.Т.* Современные методы лечения рецидивирующих носовых кровотечений. М., 1983.
2. *Արությունյան Ա.Վ., Դубинина Е.Е., Зыбина Н.Н.* Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. СПб, 2000.
3. *Бойко Н.В.* К патогенезу возникновения рецидивов носового кровотечения, Российская ринология, 2000, 3, с.39-43.
4. *Бойко Н.В.* К вопросу о классификации носовых кровотечений, Рос. ринология, 2002, 2, с. 50-53.

5. Быкова В.В. Некоторые особенности диагностики и лечения НК. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук., СПб. 2004.
6. Дунайвицер, Б.И., Гулуян Э.А., Лалаев К.В., Манукян В.М. Опыт применения местного гемостатического средства капрофера в оториноларингологической практике. Вестн. оторинолар., 1987, 5, с. 71-73.
7. Дубинина Е.Е. Некоторые особенности функционирования ферментативной антиоксидантной защиты плазмы крови человека, Биохимия, 1993, вып.2, с. 268-273.
8. Евсеева В.В. Состояние мукоцилиарного клиренса в зависимости от положения перегородки носа, Рос.ринол., 2003, 2, с. 21
9. Захарова Г.П., Шабалин В.В., Ланцов А.А. Современные методы оценки нарушений мукоцилиарного транспорта в диагностике хронических риносинуситов. ВОРЛ, 1998, 4, с. 24-26.
10. Кажеевников Ю.Н. О перекисном окислении липидов в норме и патологии. Вопросы мед. химии, 1985, 5, с. 2-7.
11. Казарян П.А., Элоян Д.В. Нарушение фосфолипидного обмена. М., 1985.
12. Казарян П.А., Элоян Д.В. Адсорбционная хроматография. М. ЦОЛИУВ, 1982.
13. Красножен В.Н. Клиническое изучение времени транспортной функции мерцательного эпителия в полости носа, Рос. ринол., 2003, 2, с. 18.
14. Пальчун В.Т., Кунельская Н.Л., Кислова Н.М. Экстренная патология носа и околоносовых пазух, Вестн. Оторинолар., 1998, 3, с. 4-12.
15. Петров В.В., Проскурин А.И., Левитан Б.Н., Тулаева М.М., Чечухина О.Б. Тромбоцитарный гемостаз при травматических носовых кровотечениях у больных с гнойными синуситами, Южно - российский медицинский журнал, 2004, 1, с. 4-12
16. Плужников М.С., Иванов Б.С., Жуманкулов М.С. Клиническое значение перекисного окисления липидов, Вестн. оторинолар., 1991, 3, с. 88-91.
17. Bom V.J., Bertina R.M. The contributions of Ca^{++} , phospholipids and tissue-factor apoprotein to the activation of human blood-coagulation factor X by activated factor V II, Biochem. J., 1990, 265, p. 327-336.
18. Clemens M.R. Freie Radikale, Lipid peroxidation und Antioxidanzien, Münch.Med.Wschr., 1989, Bd.131, 24, s.472-474.
19. John R.S., Bruce W.P. A new intranasal dressing after septorhinoplasty arch otolaryngol., Head Neck Surg., vol. 117, December 1991, p. 1365-1367.
20. Peretta U., Denslow B.L., Brown C.J. Emergency evaluation and management of epistaxis, Emerg. Med. Clin. North. Am., 1987, vol. 5, p.265-277.
21. Ronald D. The History Of Nasal Packing : From Salt Pork to the Silk Pack. Updated, June 8, 1999, p. 326-332.
22. Vaamonde L.P., Lechuga G. M.R., Minguez B. I. et al. Epistaxis: prospective study on emergency care at the hospital level, Acta Otorhinolar. Espanol, 2000, vol.51, 8, p.697-702.