

- ские рекомендации (протокол). М., 2013. [Sukhikh G. T., Serov V. N., Adamian L. V., Phillipov O. S., Baev O. R. [et al.]. Preterm labor. Clinical recommendations (protocol). M.: 2013. (In Russ.)].
12. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ. Psychol. Meas.* 1960;20:37-46.
13. McHugh M. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochemia Medica.* 2012;22(3):276-282.
14. El-Haieg D. O., Zidan A. A., El-Nemr M. M. The relationship between sonographic fetal thymus size and the components of the systemic fetal inflammatory response syndrome in women with preterm prelabour rupture of membranes. *BJOG.* 2008;115(7):836-841. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01715.x>
15. Tskitishvili E., Tomimatsu T., Kanagawa T., Sawada K., Kinugasa Y. [et al.]. Amniotic fluid 'sludge' detected in patients with subchorionic hematoma: a report of two cases. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2009;33:484-486. <https://doi.org/10.1002/uog.6348>
16. Kusanovic J. P., Romero R., Martinovic C., Silva K., Erez O. [et al.]. Transabdominal collection of amniotic fluid «sludge» and identification of *Candida albicans* intra-amniotic infection. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2017;3:1-6. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1315095>
17. Himaya E., Desgagnes J., Tetu A., Gekas J., Giguere Y., Bujold E. Mid-trimester amniotic sludge and preterm delivery in asymptomatic women. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2010;36:88.
18. Kenneth Lim, Kimberly Butt, Joan M. Crane. SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE Ultrasonographic Cervical Length Assessment in Predicting Preterm Birth in Single-ton Pregnancies. *JOG.* 2011;257:486-499.
19. Begum J., Behera A. K. Cervical length by ultrasound as a predictor of preterm labour. *Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol.* 2014;3(3):646-652. <https://doi.org/10.5455/2320-1770.ijrcog20140950>

Сведения об авторах:

Макухина Татьяна Борисовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС; тел.: 89189759116; e-mail: soltatiana@mail.ru

Кривonosова Наталья Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент, врач ультразвуковой диагностики; тел.: 89184588915; e-mail: natalja.krivososova@yandex.ru

Пенжоян Григорий Артемович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС; тел.: 88612220543; e-mail: ag-fpk@bk.ru

Сикальчук Ольга Ивановна, кандидат медицинских наук, заведующая акушерским наблюдательным отделением; тел.: 88612623514; e-mail: sikalchuko@mail.ru

Пенжоян Милена Александровна, кандидат медицинских наук, заведующая гинекологическим отделением, ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС; тел.: 88612623347; e-mail: m.penzhojan@yandex.ru

Макухина Виктория Валерьевна, студентка; тел.: 89189908436; e-mail: skymintmint@mail.ru

© Коллектив авторов, 2019

УДК 616-092.11

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14155>

ISSN – 2073-8137

ОЦЕНКА НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В СМЫВАХ С ПОЛОСТИ НОСА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ХРОНИЧЕСКИХ РИНОСИНУСИТОВ

М. О. Иванов, Н. Н. Цыбиков, Е. В. Егорова, Н. М. Иванова, Н. Б. Цыбиков

Читинская государственная медицинская академия, Российская Федерация

EVALUATION OF SOME INDICATORS OF THE HEMOSTASIS SYSTEM IN NASAL CAVITY LAVAGES IN DIFFERENT FORMS OF CHRONIC RINOSINUSITIS

Ivanov M. O., Tsybikov N. N., Egorova E. V., Ivanova N. M., Tsybikov N. B.

Chita State Medical Academy, Russian Federation

У больных с хроническим гнойным риносинуситом и хроническим гнойно-полипозным риносинуситом производили забор назального секрета. В полученном материале исследовали коагулологическую активность, эффект «отдачи» тканевого фактора (ТФ) моноцитами, а также уровень аАт к тромбину. Установлено, что назальный секрет содержит прокоагулянтные вещества, способные сокращать время рекальцификации донорской плазмы, тромбиновое и протромбиновое время, АЧТВ. Основным соединением, вызывающим эти сдвиги, является ТФ, синтезируемый моноцитами слизистой носа. В смывах с полости носа содержится тканевой активатор плазминогена.

Ключевые слова: назальный секрет, тканевой фактор, тромбин, риносинусит

In patients with chronic purulent rhinosinusitis and chronic purulent-polypous rhinosinusitis, a nasal secretion was collected. In the obtained material, coagulological activity, the effect of «recoil» of tissue factor (TF) by monocytes, as well as the level of aAb to thrombin were studied. It was established that the nasal secret contains procoagulant substances that can

reduce the time of recalcification of donor plasma, thrombin and prothrombin time, and APTT. The main compound causing these shifts is TF synthesized by monocytes of the nasal mucosa. Lavages from the nasal cavity contain tissue plasminogen activator.

Keywords: nasal secretion, tissue factor (also called platelet tissue factor, factor III), thrombin, rhinosinusitis

Для цитирования: Иванов М. О., Цыбиков Н. Н., Егорова Е. В., Иванова Н. М., Цыбиков Н. Б. ОЦЕНКА НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В СМЫВАХ С ПОЛОСТИ НОСА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ХРОНИЧЕСКИХ РИНОСИНУСИТОВ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(4):624-627. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14155>

For citation: Ivanov M. O., Tsybikov N. N., Egorova E. V., Ivanova N. M., Tsybikov N. B. EVALUATION OF SOME INDICATORS OF THE HEMOSTASIS SYSTEM IN NASAL CAVITY LAVAGES IN DIFFERENT FORMS OF CHRONIC RINOSINUSITIS. *Medical News of North Caucasus*. 2019;14(4):624-627. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14155> (In Russ.)

аАт – аутоантитела

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ХГПРС – хронический гнойно-полипозный риносинусит

ХГРС – хронический гнойный риносинусит

TF – тканевой фактор

Частота носовых кровотечений составляет около 3 % от числа госпитализированных в отделение оториноларингологии любой клиники. При этом 25–30 % кровотечений связаны с местной патологией полости носа и околоносовых пазух [1]. Высокая частота кровотечений обусловлена наличием в нижне-переднем отделе перегородки носа сосудистого сплетения Киссельбаха. Сосуды в данном месте лежат поверхностно и покрыты лишь тонкой слизистой оболочкой, которая одна из первых взаимодействует с огромным количеством различных вдыхаемых веществ, способных к ее микротравмированию [2]. Избежать кровотечений позволяет мощный гемостатический потенциал секретов слизистой оболочки носа.

В современной литературе данные о коагуляционной и фибринолитической активности назального секрета единичны.

Целью нашего исследования была оценка некоторых показателей системы гемостаза в смывах полости носа, эффекта «отдачи» тканевого фактора (TF) моноцитами при инкубации с секретами полости носа, а также выявление уровня аутоантител (аАт) к тромбину в слизи из полости носа при различных формах хронического риносинусита.

Материал и методы. Обследовано 65 человек в возрасте от 25 до 35 лет. Исследуемые были распределены на группы со следующими нозологическими формами: 25 больных хроническим гнойным риносинуситом (ХГРС) и 25 пациентов с хроническим гнойно-полипозным риносинуситом (ХГПРС) в стадии обострения. Контрольную группу составили 15 здоровых добровольцев в возрасте от 25 до 35 лет без соматической и ЛОР-патологии.

Материалом для исследования явился назальный секрет, полученный путем смывов полости носа. Для получения смывов пациенту в каждый общий носовой ход на 10 минут вводили сухие ватные тампоны, которые после извлечения переносили в пробирку, содержащую 1 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Через 30 минут тампоны отжимали, полученный материал подвергался дальнейшему исследованию.

Коагуляционную и фибринолитическую активность назального секрета оценивали после внесения в 100 мкл донорской плазмы 100 мкл назального секрета. Через 10 минут инкубации при 37 °С определяли время свертывания плазмы, коагиновое, тромбиновое, протромбиновое время, активированное

частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), эуглобулиновый фибринолиз.

Эффект «отдачи» донорскими моноцитами TF изучали в супернатанте краткосрочной культуры моноцитов, выделенных из донорской крови на градиенте плотности фиколл-изопака (1,097 г/мл) по оригинальному методу. Моноциты (100 000 в аликвоте) в 200 мкл физиологического раствора вносили в лунки планшета. В контрольные лунки вводили по 100 мкл забуференного физиологического раствора, в другие контрольные лунки – продигозан в концентрации 10 мкг/мл по 100 мкл (1 мкг на лунку). В опытные лунки помещали исследуемый субстрат по 100 мкл, инкубировали при температуре 37 °С в течение 2 часов. Супернатант культуры моноцитов вносили в цитратную тест-плазму, затем туда вводили раствор калия хлорида 0,277 % и регистрировали время свертывания плазмы или АЧТВ.

Для выявления уровня аАт к тромбину использовали смывы с полости носа, которые вносили в лунки планшетов, сенсibilизированных тромбином (20 мкг тромбина в 200 мкл на 1 лунку), затем проводили иммуноферментный анализ (реактивы ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск).

Статистическая обработка полученных данных проведена при помощи пакета программ «Biostat», версия 3.03. Учитывая нормальное распределение данных (проверялось критерием Шапиро – Уилка), при сравнении групп использовался t-критерий Стьюдента для независимых выборок, различия считали значимыми при $p < 0,05$. Результаты исследования представлены как $M \pm m$.

Результаты и обсуждение. Как следует из представленных данных (табл. 1), введение назального секрета в донорскую плазму сопровождается сокращением времени рекальцификации плазмы, АЧТВ и коагинового времени, уменьшением тромбинового и протромбинового времени, ускорением фибринолиза.

Вероятнее всего, стимуляция фибринообразования донорской плазмы после добавления назального секрета связана с наличием тканевого фактора, о чем свидетельствуют активация АЧТВ, сокращение коагинового и протромбинового времени. TF активирует внешний путь коагуляции, что не может не сопровождаться генерализацией тромбина. Сокращение тромбинового времени может быть обусловлено наличием антигепариновых соединений в назальном секрете. Наконец, в назальном секрете обнаружены соединения, ускоряющие эуглобулино-

вый фибринолиз. Несомненно, эта реакция связана с присутствием в назальном секрете тканевого активатора плазминогена. Такая возможность продемонстрирована при анализе других биологических жидкостей: слезной жидкости [3], слюны [4].

Таблица 1

Показатели системы гемостаза в смывах с полости носа у больных с ХГРС и ХГПРС

| Показатель | Контроль (физ. раствор) | Доноры (назальный секрет) | ХГРС (назальный секрет) | ХГПРС (назальный секрет) |
|--------------------------------|-------------------------|---------------------------|--|--|
| Время рекальцификации | 120,0±8,0 | 94,3±6,4 p<0,05 | 90,2±5,3 p ₁ <0,05 | 89,6±4,2 p ₃ <0,05 p ₄ <0,05 |
| АЧТВ, сек | 40,8±0,7 | 37,0±0,5 p<0,05 | 35,2±0,3 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 | 33,2±0,2 p ₃ <0,05 p ₄ <0,05 p ₅ <0,05 |
| Каолиновое время, сек | 49,6±0,8 | 40,2±0,7 p<0,05 | 38,6±0,4 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 | 36,1±0,3 p ₃ <0,05 p ₄ <0,05 p ₅ <0,05 |
| Тромбиновое время, сек | 30,0±0,2 | 26,0±0,1 p<0,05 | 27,1±0,2 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 | 28,4±0,2 p ₃ <0,05 p ₄ <0,05 p ₅ <0,05 |
| Протромбиновое время, сек | 18,0±0,1 | 16,0±0,1 p<0,05 | 16,2±0,1 p ₁ <0,05 | 16,0±0,1 p ₃ <0,05 |
| Эуглобулиновый фибринолиз, мин | 115,0±10,0 | 80,0±7,0 p<0,05 | 60,0±4,0 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 | 54,2±3,1 p ₃ <0,05 p ₄ <0,05 p ₅ <0,05 |

Примечание: p – статистическая значимость различий между показателями контроля и доноров;
p₁ – между показателями контроля и ХГРС;
p₂ – между показателями доноров и ХГРС;
p₃ – между показателями контроля и ХГПРС;
p₄ – между показателями доноров и ХГПРС;
p₅ – между показателями ХГРС и ХГПРС.

Таким образом, в назальном секрете присутствует TF, антигепариновые соединения и тканевой активатор плазминогена, что указывает на возможность быстрых гемостатических реакций на слизистой полости носа и ускорение местного фибринолиза.

Из результатов исследования смывов полости носа у больных с ХГРС и ХГПРС (табл. 1) было установлено, что назальный секрет больных ХГРС и, особенно, ХГПРС активизирует фибринообразование в донорской плазме, о чем свидетельствует сокращение времени рекальцификации, АЧТВ и коаинового времени. Вместе с тем у больных с ХГРС и ХГПРС ускоряется эуглобулиновый фибринолиз, что указывает на интенсивное выделение тканевого активатора плазминогена. Полученные результаты не вызывают удивления: при развитии хронического гнойного воспаления повышается продукция TF, обусловленная чрезмерной активацией моноцитов в очаге воспаления. Последние, как известно, содержат гены, контролирующие синтез TF [5]. Более того, эндотелиоциты в очаге воспаления также активируются провоспалительными цитокинами и синтезируют TF [5, 6].

При ХГПРС наряду с описанным механизмом повышения уровня TF имеется еще один источник тканевого фактора – фибробласты [2], которые составляют основу полипозной ткани. Несомненно, альтернативным источником TF могут быть нейтро-

филы, которые разрушаются в очаге воспаления и «отдают» ранее пиноцитированный TF. Такой путь повышения TF вполне возможен.

Супернатант культуры моноцитов при добавлении в донорскую плазму вызывал изменения, представленные в таблице 2. Как следует из данных таблицы, показатели времени рекальцификации, АЧТВ, коаинового и протромбинового времени, а также эуглобулиновый фибринолиз были у доноров и у больных ХГПРС и ХГРС ниже, чем в контрольной группе, а у больных ХГРС и ХГПРС – ниже, чем у доноров. Минимальные значения всех изучаемых показателей были зарегистрированы у больных ХГПРС.

Таблица 2

Эффект «отдачи» TF моноцитами при инкубации со смывами из полости носа и уровень аАТ к тромбину при различных формах риносинуситов

| Показатель | Контроль (физ. раствор) | Доноры (назальный секрет) | ХГРС (назальный секрет) | ХГПРС (назальный секрет) |
|--------------------------------|-------------------------|---------------------------|--|--|
| Время рекальцификации, сек | 119,2±5,0 | 90,5±3,1 p<0,05 | 71,2±3,0 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 | 64,4±3,7 p ₃ <0,05 p ₄ <0,05 p ₅ <0,05 |
| АЧТВ, сек | 41,2±0,4 | 36,0±0,3 p<0,05 | 32,1±0,2 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 | 29,1±0,1 p ₃ <0,05 p ₄ <0,05 p ₅ <0,05 |
| Каолиновое время, сек | 52,1±0,6 | 48,0±0,5 p<0,05 | 45,0±0,3 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 | 40,1±0,2 p ₃ <0,05 p ₄ <0,05 p ₅ <0,05 |
| Тромбиновое время, сек | 30,0±0,2 | 27,0±0,1 p<0,05 | 25,1±0,2 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 | 25,6±0,3 p ₃ <0,05 p ₄ <0,05 |
| Эуглобулиновый фибринолиз, мин | 115,1±9,0 | 100,0±5,1 p<0,05 | 81,1±4,0 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 | 75,0±0,3 p ₃ <0,05 p ₄ <0,05 p ₅ <0,05 |
| аАТ к тромбину, eg. ext. | | 0,280±0,03 | 0,120±0,015 p ₂ <0,05 | 0,80±0,02 p ₄ <0,05 p ₅ <0,05 |

Примечание: См. табл. 1.

Таким образом, инкубация моноцитов смывами из полости носа здоровых добровольцев, больных ХГРС и ХГПРС сопровождается эффектом отдачи TF. Причем существует закономерность: смывы из полости носа у больных с ХГПРС усиливают эффект «отдачи», что может свидетельствовать о более высокой активации моноцитов в культуре. Супернатант всех клеточных культур сокращал тромбиновое время, указывая на возможность секреции моноцитами антигепариновых соединений. Наконец, супернатант моноцитов, инкубированных с различными видами назального секрета, приводил к активации фибринолиза.

Известно, что гемостатический потенциал крови в определенной степени регулируют аАТ к активным факторам свертывания крови. Регуляторной функцией аАТ отводится около 20 % общего антикоагулянтного потенциала крови [7]. Представилось интересным оценить уровень аАТ в слизи из полости носа к тромбину.

Установлено, что в смывах с полости носа как у здоровых, так и пациентов с ХГРС, ХГПРС образуются аАТ класса slg A к тромбину человека. Данные

таблицы 2 свидетельствуют о сниженной продукции аАТ к тромбину у больных ХГРС и ХГПРС по сравнению с таковой у доноров. Следует предположить, что аАТ к тромбину в слизи с полости носа у здоровых добровольцев обусловлены постоянными микро-травмами слизистой и продукцией тромбина, что сопровождается развитием иммунного ответа с образованием Ig класса sIg A к этой сериновой протеазе.

Снижение уровня аАТ у больных ХГРС, а соответственно и ХГПРС, может быть связано с увеличением генерации тромбина и переводом значительной части аАТ в иммунные комплексы. Снижение уровня аАТ у больных хроническим воспалительным заболеванием полости носа облегчает развитие «фибринового блока» региональных микрососудов по периферии очага воспаления и тем самым снижает возможные

резорбции тканевого дендрита и провоспалительных цитокинов в системном кровотоке.

Заключение. Назальный секрет содержит прокоагулянтные вещества, способные сокращать время рекальцификации донорской плазмы, тромбиновое и протромбиновое время, АЧТВ. Основным соединением, вызывающим эти сдвиги, является TF, синтезируемый моноцитами слизистой носа. В смывах с полости носа содержится тканевый активатор плазминогена.

Полученные результаты раскрывают новые звенья системы гемостаза полости носа, что позволит повысить возможности диагностики, а следовательно, профилактики и лечения кровотечений при хронических риносинуситах.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Гаджимирзаев Г. А., Тулкин В. Н., Гаджимирзаев Р. Г. Носовые кровотечения. Аналитический обзор и собственный опыт. *Российская оториноларингология*. 2014;72(5):96-110. [Gadjimirzaev G. A., Tulkin V. N., Gadjimirzaev R. G. Epistaxis. Market watch and your own experience. *Rossijskaya otorinolaringologiya. – Russian Otorhinolaryngology*. 2014;72(5):96-110. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18411/lj2016-4-43>
2. Кравчук А. П., Огнев С. Ю., Черных Б. В. Эффективность применения глюкокортикоидов в терапии хронического полипозного риносинусита. *Российская ринология*. 2008;16(2):43-47. [Kravchuk A. P., Ognev S. Yu., Chernykh B. V. Efficiency of application of glucocorticoids in therapy of chronic polyposis rhinosinusitis. *Rossijskaja rinologija. – Russian Rhinology*. 2008;16(2):43-47. (In Russ.)].
3. Мошетова Л. К., Косырев А. Б., Цыхончук Т. В. Оценка региональной фибринолитической активности слезной жидкости путем определения уровня D-димера у пациентов с окклюзией ретинальных вен. *Офтальмологические ведомости*. 2016;9(4):18-29. [Moshetova L. K., Kosyrev A. B., Tsikhonchuk T. V. Assessment of regional fibrinolytic activity of tear fluid by determining the levels of d-dimer in patients with retinal vein occlusion. *Oftal'mologicheskie vedomosti. – Ophthalmology journal*. 2016;9(4):18-29. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/OV9418-29>
4. Доманова Е. Т., Цыбиков Н. Н., Зобнин В. В. Фибринолитическая активность А-дефензинов при хронических заболеваниях парадонта. *Сибирский медицинский журнал*. 2011;106(7):114-117. [Domanova E. T., Tsybikov N. N., Zobnin V. V. Fibrinolytic activity of A-defensines in chronic periodontal diseases. *Sibirskij medicinskij zhurnal. – Siberian Medical Journal*. 2011;106(7):114-117. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2017.55.034>
5. Кузник Б. И., Цыбиков Н. Н. Иммунный механизм регуляции системы гемостаза: роль каталитических аутоантител-абзимов. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2011;3(47):3-17. [Kuznik B. I., Tsybikov N. N. Immune mechanism of hemostasis regulation: role of catalytic autoantibodies- abzymes. *Tromboz, gemostaz i reologija. – Thrombosis, hemostasis and rheology*. 2011;3(47):3-17. (In Russ.)].
6. Кузник Б. И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита: Экспресс издательство, 2010. [Kuznik B. I. Cellular and molecular mechanisms of regulation of the homeostasis system in norm and pathology. Chita: Express publishing, 2010. (In Russ.)].
7. Игнатов М. Ю., Цыбиков Н. Н., Доманова Е. Т., Масло Е. Ю. Активность нейтрофилов, инкубированных с ротовой и десневой жидкостями при воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области. *Забайкальский медицинский вестник*. 2010;1:40-43. [Ignatov M. Yu., Tsybikov N. N., Domanova E. T., Maslo E. Yu. Activity of neutrophils incubated with mouth and stomach fluids in inflammatory diseases of the maxillofacial region. *Zabajka'skij medicinskij vestnik. – Transbaikalian Medical Bulletin*. 2010;1:40-43. (In Russ.)].

Сведения об авторах:

Иванов Михаил Олегович, аспирант кафедры патологической физиологии, врач-оториноларинголог; тел.: 89242740361; e-mail: ivanov5826@yandex.ru

Цыбиков Намжил Нанзатович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой; тел.: 89141448653; e-mail: thybikov@mail.ru

Егорова Елена Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой оториноларингологии; тел.: 89242741560; e-mail: egorovaelen@mail.ru

Иванова Наталья Михайловна, аспирант; тел.: 89144864595; e-mail: 89148008008@mail.ru

Цыбиков Намжил Баирович, клинический ординатор; тел.: 89248145458; e-mail: cibicov777@mail.ru