ОГЛАВЛЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ НОСОВЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ 3

Глава 1. **НОРМАЛЬНАЯ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПОЛОСТИ НОСА 9**

1.1. Морфо-функциональные особенности организации системы кровоснабжения полости носа 9
1.2. Морфологические изменения сосудистой стенки у больных с носовыми кровотечениями 19
1.3. Собственные морфологические исследования слизистой оболочки носа 25

Глава 2. **ГЕМОДИНАМИКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ НОСА У БОЛЬНЫХ С НОСОВЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ И МЕХАНИЗМЫ ЕЕ РЕГУЛЯЦИИ 45**

2.1. Изменения свертывающей системы крови у больных с рецидивирующими НК 46
2.2. Содержание биологически активных веществ в крови больных с носовыми кровотечениями 53
2.3. Исследование состояния калликреин-кининовой системы у больных с носовыми кровотечениями 71
2.4. Исследование перекисного окисления липидов у больных с носовыми кровотечениями 85
2.5. Реографические исследования у больных с носовыми кровотечениями 96

Глава 3. **НАША ТЕОРИЯ ПАТОГЕНЕЗА НОСОВЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ 111**

Глава 4. **КЛАССИФИКАЦИЯ НОСОВЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ 114**

Глава 5. **ДИАГНОСТИКА НОСОВЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ 129**

5.1. Определение источника кровотечения 129
5.2. Исследование системы гемостаза 133
5.3. Определение степени тяжести кровопотери 146

Глава 6. **ЛЕЧЕНИЕ НОСОВЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ 160**

6.1. Способы остановки носовых кровотечений 160
6.2. Хирургическое лечение носовых кровотечений 178
6.2.1. Специальные способы остановки носовых кровотечений, применяемые при болезни Рандю-Ослера 192
6.3. Медикаментозное лечение носовых кровотечений 194
6.3.1. Гипотензивная терапия 194
6.3.2. Гемостатическая терапия 206
6.3.2.1. Лечение нарушений коагуляционного гемостаза 207
6.3.2.2. Лечение тромбоцитопатий 211
6.3.2.3. Лечение тромбоцитопений 214
6.3.2.4. Лечение нарушений гемостаза сосудистого генеза 216
6.3.2.5. Лечение геморрагического синдрома, вызванного передозировкой антикоагулянтов 217
6.3.3. Заместительная терапия 217

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 220

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 222

куляторного русла), способности фибринолитической системы к активации фибринолиза.

ДВС-синдром нельзя отождествлять с его терминальной стадией, характеризующейся развитием массивных множественных кровотечений на фоне тромбофилии (В.В.Крашутский, 1998). Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания многолик, имеет различные формы, степень тяжести и клинические проявления. В.В.Крашутский (1998) предлагает выделять следующие гемостазиологические формы (латентный, хронический, подострый и острый) и стадии ДВС-синдрома (I стадия — гиперкоагуляция, II стадия — гипокоагуляция или коагулопатия потребления). Формы ДВС-синдрома определяются не столько продолжительностью, сколько степенью выраженности, активностью этого патологического процесса. При остром и подостром ДВС-синдроме наблюдается чрезмерное потребление ингибиторов, в частности антитромбина III, что создает условия для неконтролируемого свертывания, активации других протеолитических систем с отложением фибрина в сосудах жизненно важных органов, развитием тромбозов, тромбоэмболий, кровотечений. При хроническом и латентном течении ДВС эти процессы протекают аналогично, но количественно менее выражены и растянуты во времени. Отложение фибрина в капиллярах внутренних органов, происходящее медленно и незаметно, накапливаясь, приводит к нарушениям микроциркуляции, клеточного метаболизма и функции органов. При этом лабилизация клеточных мембран вследствие гипоксии тканей сопровождается поступлением в кровь тромбопластических субстанций, протеолитических ферментов, осколков клеточных мембран, способствующих поддержанию или прогрессированию ДВС-синдрома. Таким образом, замыкается порочный круг взаимодействия гуморальных и тканевых структур, способствующий хроническому течению любого патологического процесса (В.В.Крашутский, 1998). Этот механизм имеет, по всей видимости, универсальный характер.

ДВС-синдром всегда вторичен, он является лишь «тенью» основного заболевания. Выявленные нами изменения гемостазиологического статуса больных с рецидивирующими НК — это следствие повторяющихся кровотечений. Развитие хронического ДВС-синдрома, для которого характерно состояние гиперкоагуляции, усугубляет тяжесть кровотечений, создавая предпосылки к тромбозу сосудов слизистой оболочки полости носа. Однако эти изменения не объясняют механизмов тех рецидивов НК, которые приводят к формированию внутрисосудистого свертывания крови.

2.2. СОДЕРЖАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В КРОВИ БОЛЬНЫХ С НОСОВЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ

Локализованное внутрисосудистое свертывание крови может быть следствием нарушения микроциркуляции. В связи с этим нами проведены исследования нейрогуморальной регуляции сосудистого тонуса у больных с НК. Для оценки регуляторных механизмов гемомикроциркуляторного русла изучена динамика содержания в крови биологически активных веществ при дозированной физической нагрузке. Мы исследовали содержание в крови норадреналина, дофамина, гистамина, серотонина и его метаболита — 5-ОИУК.

Выбор исследуемых биологически активных веществ не случаен: им принадлежит ведущая роль в регуляции сосудистого тонуса и в процессах гемостаза. Большой экспериментальный и клинический материал, накопленный в литературе, а также результаты наших исследований показывают, что биогенные амины занимают важное место среди систем, участвующих в модуляции и координации различных физиологических процессов. Изучение их обмена, количественное определение в биологических жидкостях расширяет возможности врача при оценке гомеостатических механизмов и адаптивных реакций к стрессовым ситуациям.

Ведущая роль в регуляции тонуса артериол слизистой оболочки носа принадлежит адренергическим структурам (M.A.Lung, 1995), медиатором которых является норадреналин. В венах слизистой оболочки носа также превалируют адренергические структуры (A.Riederer et al., 1996). Данные о типовой принадлежности адренорецепторов резистивных сосудов (артериол) противоречивы, сведения о медиаторной регуляции емкостных сосудов (венул) более определенны — присутствие в них как α_1-, так и α_2-адренорецепторов подтверждается многими исследователями (K.E.Andersson, M.Bende, 1984; V.Johannssen et al., 1997 и др.).

Роль дофамина в регуляции периферического кровообращения окончательно не установлена. Известно, что дофамин не только является предшественником биосинтеза норадреналина, но играет независимую роль как активный нейротрансмиттер в периферической симпатоадреналовой системе. Дофамин обладает слабо выраженным адренергическим эффектом той же направленности, что и норадреналин, однако действие его на сосудистый тонус реализуется только при значительном повышении его уровня.

Серотонин принимает участие в реализации сосудисто-тромбоцитарного механизма гемостаза, обеспечивая фазу пролонгированной вазоконстрикции и участвуя в осуществлении агрегации тромбоцитов.

Гистамин выполняет роль модулятора адренорецепторов слизистой оболочки полости носа (K.Ichimura, R.T.Jackson, 1985). Пресинаптически расположенные H_2 -рецепторы вызывают вазодилатацию путем ингибирования высвобождения норадреналина из нервных окончаний, а постсинаптические H_2 -рецепторы оказывают прямое релаксирующее воздействие на гладкую мускулатуру сосудистой стенки через увеличение количества ц-АМФ. Следует подчеркнуть, что регуляторное влияние гистамина осуществляется только на α_2 — адренорецепторы, присутствующие в емкостных сосудах слизистой оболочки полости носа.

У каждого из 140 больных исследовали 13 биохимических показателей (серотонин, 5-ОУКС, дофамин, норадреналин, гистамин, калликреин, прекалликреин, 6 показателей хемилюминограммы, характеризующих перекисное окисление липидов) до и после дозированной физической нагрузки, всего анализировано 3640 цифровых показателей (по 26 на каждого больного).

При выборе методики исследования биологически активных веществ в крови мы руководствовались положением, что однократное физиологическое или биохимическое исследование не всегда позволяет оценить состояние комплексной нейрогуморально-гормональной системы и выявить нарушения ее регуляторных механизмов. Для этого необходимы обследования больных с применением физических или химических нагрузок. В практике исследовательской работы широкое применение получили холодовая, инсулиновая, адреналиновая и другие функциональные пробы, позволяющие оценить реактивность эрго- и трофотрофной систем.

Достаточно универсальной является проба с физической нагрузкой. Большинство авторов применяют максимальные и субмаксимальные физические нагрузки для исследования нейрогуморальной регуляции у здоровых лиц и больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (А.Б.Бахшалиев и соавт., 1988; А.И.Кузьмин и соавт., 1989, 1991; К.Ю.Николаев и соавт., 1998). Однако мы ставили перед собой задачу изучить реактивность регуляторного сосудистого комплекса, его потенциал и резервные возможности. В связи с поставленными задачами мы избрали в качестве пробного стимула небольшую дозированную физическую нагрузку — 20 приседаний за 50 секунд. Для обеспечения однородности исходного состояния из числа

обследованных исключались спортсмены и лица, систематически занимающиеся физическими упражнениями.

Содержание биологически активных веществ в крови определяли флюорометрическими методами (А.А.Меньшиков, 1987). Забор крови производили из локтевой вены.

Результаты исследования содержания гистамина, серотонина и его метаболита 5-ОИУК в крови больных с носовыми кровотечениями до и после дозированной физической нагрузки приведены в таблицах 5 и 6.

Таблица 5

Содержание серотонина, 5-ОИУК и гистамина в крови больных с носовыми кровотечениями на фоне гипертонической болезни (ГБ)

Клиническая группа		Серотонин (мкг/л)	5-ОИУК (мкг/л)	Гистамин (мкг/л)
Больные ГБ без НК (n = 12)	До ФН	12,26±0,94	11,51±2,23	33,21±4,37
	После ФН	11,98±0,98	12,86±2,15	38,86±5,01
Больные ГБ с однократным НК (n = 38)	До ФН	8,32±1,22*	9,882±1,59	27,61±2,78
	После ФН	9,00±1,26	12,00±2,37	36,85±4,45
Больные ГБ с рецидивирующими НК (n = 35)	До ФН	11,58±0,83	8,68±0,998	27,02±3,84
	После ФН	10,23±0,52	7,53±1,23	41,46±7,48

Примечание. Здесь и в последующих таблицах стрелками указана направленность статистически достоверных различий уровня биологически активных веществ до и после физической нагрузки, знаком * — достоверные отличия от контрольной группы.

Как следует из представленных данных, у больных с гипертонической болезнью, не страдающих НК, содержание серотонина в крови ниже, чем у практически здоровых людей (12,26±0,94 мкг/л и 23,35±1,24 мкг/л соответственно), а содержание его метоболита — 5-ОИУК повышено по сравнению с нормой (11,51±2,23 мкг/л и 9,51±0,14 мкг/л соответственно). Поэтому исследования больных с носовыми кровотечениями, возникающими на фоне гипертонической болезни, проводились в сравнении именно с этой группой.

Исходный уровень серотонина достоверно снижен у больных с однократными НК на фоне гипертонической болезни (8,32 ± 1,22 мкг/л и 12,26 ± 0,94 мкг/л соответственно, $t = 2,56$, $p < 0,05$). При рецидивирую-

щих кровотечениях содержание серотонина не отличается от показателей группы сравнения. Физическая нагрузка существенно не изменила уровень серотонина у больных с однократными и рецидивирующими НК.

Содержание метаболита серотонина — 5-ОУКС у больных с НК на фоне гипертонической болезни не имело статистически достоверных отличий от группы сравнения. После физической нагрузки уровень 5-ОУКС у больных с однократными НК несколько повысился, а у больных с рецидивирующими НК — снизился. Различие между этими показателями не достигло статистически значимого уровня (12,00±2,37 и 7,53±1,23, t = 1,68, p>0,05), однако оно свидетельствует об изменении направленности процессов обмена серотонина в указанных группах.

Исходное содержание гистамина у всех больных с НК на фоне гипертонической болезни не отличалось от показателей группы сравнения, после физической нагрузки оно незначительно возрастало.

Таблица 6

Содержание серотонина, 5-ОИУК и гистамина в крови больных с посттравматическими и привычными носовыми кровотечениями

Клиническая группа		Серотонин (мкг/л)	5-ОИУК (мкг/л)	Гистамин (мкг/л)
Посттравматические рецидивирующие НК (n = 20)	До ФН	10,58±1,45*	7,49±1,83	19,32±3,79
	После ФН	16,34±2,06↑	8,32±1,25	27,66±3,75
Посттравматические однократные НК (n = 27)	До ФН	17,88±2,93*	7,24±1,32	33,72±5,92
	После ФН	18,59±2,21	7,10±1,56	39,81±4,28
Привычные НК (n = 20)	До ФН	13,27±1,38*	3,94±1,28*	42,65±4,43*
	После ФН	13,75±1,81	4,42±1,44	30,00±3,51↓
Контрольная группа (n = 46)	До ФН	23,35±1,24	9,51±1,14	29,75±1,97
	После ФН	21,99±1,48	7,04±1,73	29,67±1,53

Примечание. Стрелками указана направленность статистически достоверных различий уровня биологически активных веществ до и после физической нагрузки, знаком * — достоверные отличия от контрольной группы.

Данные, полученные при исследовании содержания биологически активных веществ у больных с посттравматическими и привычными НК, мы сравнивали с результатами исследования практически здоровых людей того же возраста, составивших контрольную группу.

У больных с посттравматическими НК исходное содержание серотонина в крови было достоверно ниже, чем в контрольной группе как при однократных (17,88 ± 2,93 мкг/л и 23,35 ± 1,24 мкг/л, t =2,16, p < 0,05), так и при рецидивирующих кровотечениях (10,58 ± 1,45 мкг/л и 23,35 ± 1,24 мкг/л, t=6,68, p < 0,001). Исходное содержание 5-ОУКС имело лишь некоторую тенденцию к снижению. После физической нагрузки у больных с однократными посттравматическими НК содержание серотонина практически не изменилось. У больных с рецидивирующими НК физическая нагрузка вызвала достоверное увеличение уровня серотонина в крови (с 10,58 ± 1,45 мкг/л до 16,34 ± 2,06 мкг/л, t =2,29, p < 0,05). Содержание 5-ОУКС после физической нагрузки изменялось незначительно в обеих группах больных.

Базальный уровень гистамина у всех больных с посттравматическими НК соответствовал контрольным значениям, однако после физической нагрузки он несколько возрастал.

У больных с привычными НК отмечено достоверное (по сравнению с контрольной группой) снижение содержания серотонина (13,27 ± 1,38 мкг/л и 23,35 ± 1,24 мкг/л соответственно; t =4,59, p < 0,01) и 5-ОУКС (3,94 ± 1,28 мкг/л и 9,51 ± 1,14 мкг/л соответственно; t =3,26, p < 0,01). После физической нагрузки содержание серотонина и 5-ОУКС изменялось незначительно по сравнению с исходными значениями.

У больных с привычными НК наблюдались достоверные отличия от нормы в содержании гистамина в крови: исходный уровень гистамина у этой группы больных был выше, чем в контрольной группе (42,65 ± 4,43 мкг/л и 29,75 ± 1,97 мкг/л соответственно; t =3,15, p < 0,01), а после физической нагрузки он достоверно снижался (с 42,65 ± 4,43 мкг/л до 30,00 ± 3,51 мкг/л; t =2,23, p < 0,05). Следует отметить, что у всех остальных обследованных, включая контрольную группу и группу сравнения, содержание гистамина после физической нагрузки повышалось по сравнению с исходным уровнем. Это повышение обусловлено, по-видимому, первичным возбуждением симпатоадреналовой системы и является компенсаторной реакцией со стороны трофотропных структур.

Содержание биологически активных веществ во внутренней среде волнообразно колеблется в узких границах гомеостаза. Их уровень, как правило, не укладывается в жесткие границы и зависит от потребностей организма, от разнообразных экзо- и эндогенных раздражений, активности нейрогуморальных регуляторных механизмов, направленных на поддержание гомеостатических параметров физиологических и биохимических процес-

сов. Для регуляции функций имеет значение не столько содержание в биологических жидкостях того или иного биологически активного вещества, сколько их соотношение. Накопление в организме одних веществ, как правило, компенсируется активным нарастанием уровня веществ противоположного ряда, усилением ферментных систем, инактивирующих или разрушающих медиаторы и образующиеся метаболиты, а также повышением связывания белками крови и тканями. В связи с этим представляет интерес изучение соотношения уровня гистамина и серотонина у больных с НК различной этиологии. Коэффициенты соотношения этих биологически активных веществ у больных различных клинических групп приведены в таблице 7.

При анализе соотношения содержания гистамина и серотонина выявлены следующие закономерности. Коэффициент соотношения между гистамином и серотонином в контрольной группе оставался почти постоянным и составил до физической нагрузки — 1,27, после нагрузки — 1,34, что сопоставимо с данными И.Л.Вайсфельда и Г.Н.Кассиля (1981), получивших коэффициенты соотношения изучаемых субстратов при функциональных пробах 1,36 и 1,43 соответственно. После физической нагрузки коэффициент соотношения гистамин/серотонин в контрольной группе возрастает на 5% как по нашим данным, так и по результатам И.Л.Вайсфельда и Г.Н.Кассиля.

Таблица 7

Соотношение гистамин/серотонин у больных с носовыми кровотечениями

Клиническая группа	До ФН	После ФН
Больные ГБ без НК (n = 12)	2,71 ± 0,61	3,24 ±0,75
Больные ГБ с однократным НК (n = 38)	4,82 ± 0,76	5,56 ± 0,93
Больные ГБ с рецидивирующими НК (n = 35)	3,73 ± 0,55	5,90 ± 0,78
Посттравматические рецидив. НК (n = 20)	1,72 ± 0,33	1,94 ± 0,25
Посттравматические однократн. НК (n = 27)	2,05 ± 0,27	1,84 ± 0,47
Привычные НК (n = 20)	2,82 ± 0,46	2,26 ± 0,38
Контрольная группа (n = 46)	1,27 ±0,25	1,34 ± 0,40

У больных с посттравматическими НК отмечены колебания коэффициента соотношения гистамин/серотонин в более широких пределах: при однократных НК его значение возрастает на 12% от исходного (с 1,72 до 1,94), а при рецидивирующих НК — уменьшается на 11% (с 2,05 до 1,84).

Из таблицы 5 видно, что исходный уровень гистамина у больных с НК на фоне гипертонической болезни изменяется незначительно по сравнению с больными гипертонической болезнью, не страдающими НК. В то же время у больных с НК на фоне гипертонической болезни коэффициент соотношения гистамин/серотонин значительно выше: при однократных НК он составил до физической нагрузки — 4,82 и после нагрузки — 5,56, при рецидивирующих НК 3,73 и 5,90 соответственно. Такое увеличение связано главным образом со снижением содержания серотонина в крови большинства больных этих групп. После нагрузки коэффициент соотношения гистамин/серотонин возрастает на 20% при однократных НК и на 58% при рецидивирующих НК на фоне гипертонической болезни. Это свидетельствует о нарушении равновесия метаболических процессов, приводящем к изменению соотношения гистамин/серотонин.

Адренергическая медиация является ведущим механизмом нервной регуляции сосудистого тонуса слизистой оболочки носа, поэтому мы провели исследование содержания норадреналина и дофамина в крови больных с НК.

Результаты исследования содержания катехоламинов у больных с носовыми кровотечениями до и после физической нагрузки приведены в таблицах 8 и 9.

Таблица 8

Содержание дофамина и норадреналина в крови больных с носовыми кровотечениями на фоне гипертонической болезни

Клиническая группа		Дофамин (мкг/л)	Норадреналин (мкг/л)
Больные ГБ без НК (n = 12)	До ФН	3,76±0,64	0,584±0,072
	После ФН	3,95±0,84	0,783±0,089
Больные ГБ с однократным НК (n = 38)	До ФН	2,05±0,31*	0,402±0,098
	После ФН	2,28±0,46	0,696±0,104 ↑
Больные ГБ с рецидивир. НК (n = 35)	До ФН	1,72±0,22*	0,573±0,120
	После ФН	2,49±0,31	0,371±0,095 ↓

Примечание. Стрелками указана направленность статистически достоверных различий уровня биологически активных веществ до и после физической нагрузки, знаком * — достоверные отличия от контрольной группы.

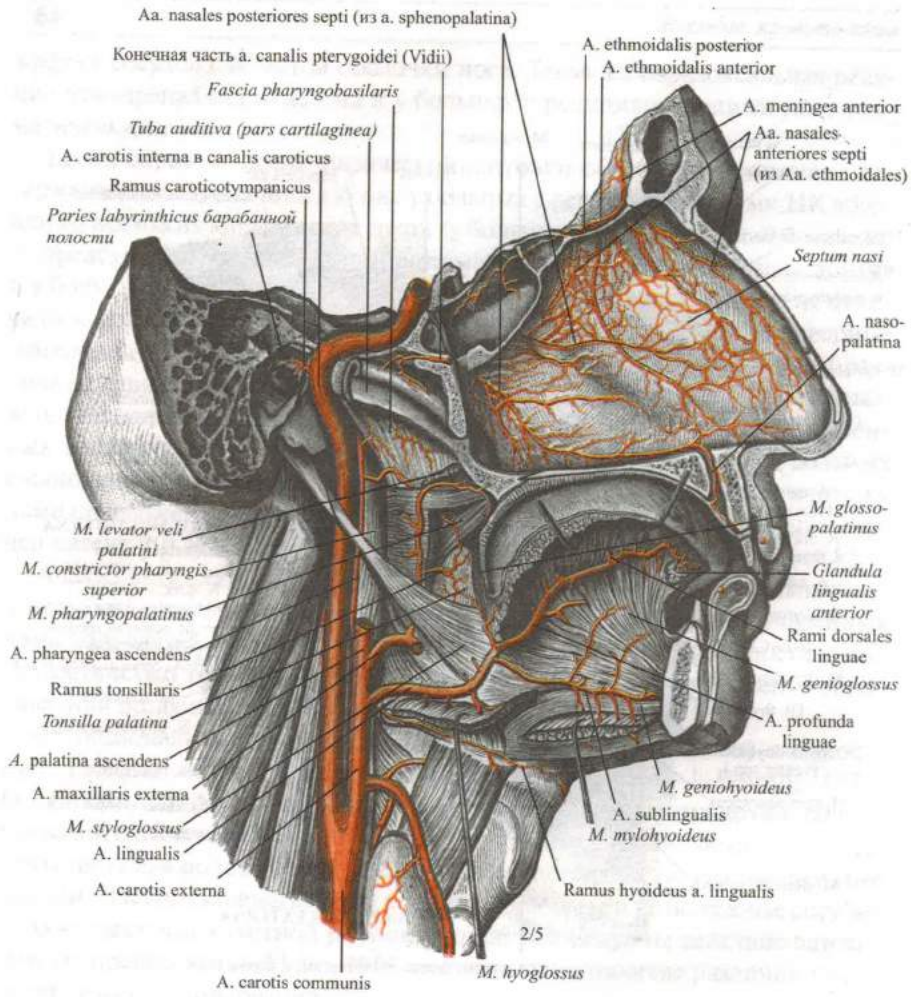

Рис. 3. Ветви наружной и внутренней сонных артерий. Артерии перегородки носа (по C.Toldt, 1913).

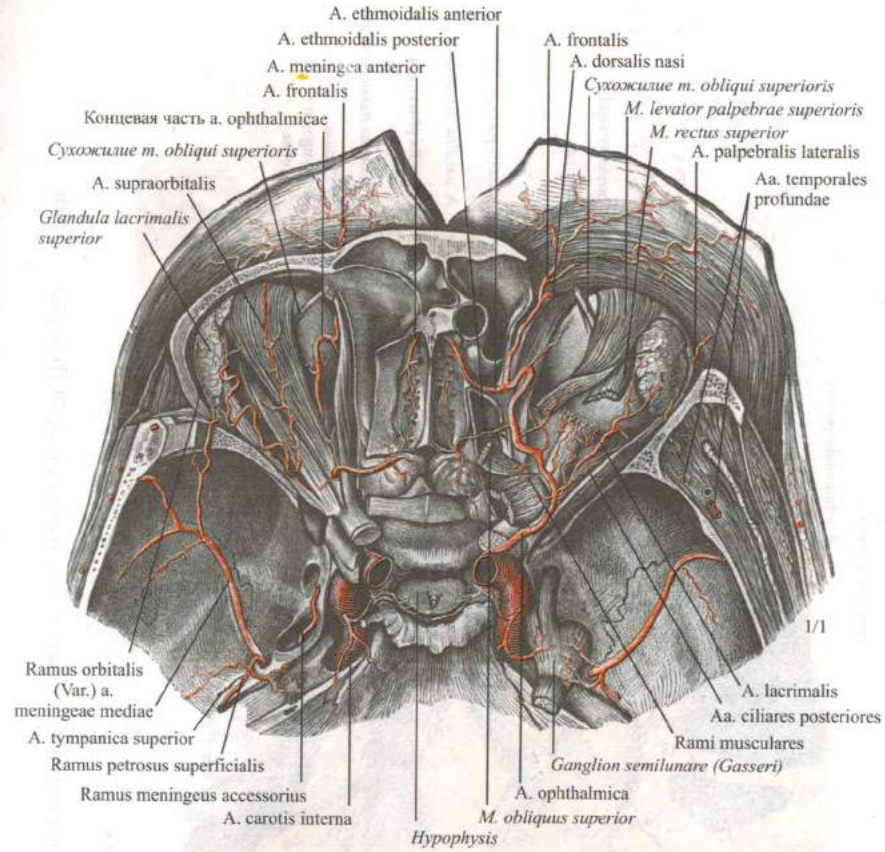

Рис. 4. Краниальный отрезок внутренней сонной артерии и её ветви. Передние и задние решётчатые артерии, проникающие через lamina cribrosa в полость носа (по C.Toldt, 1913).

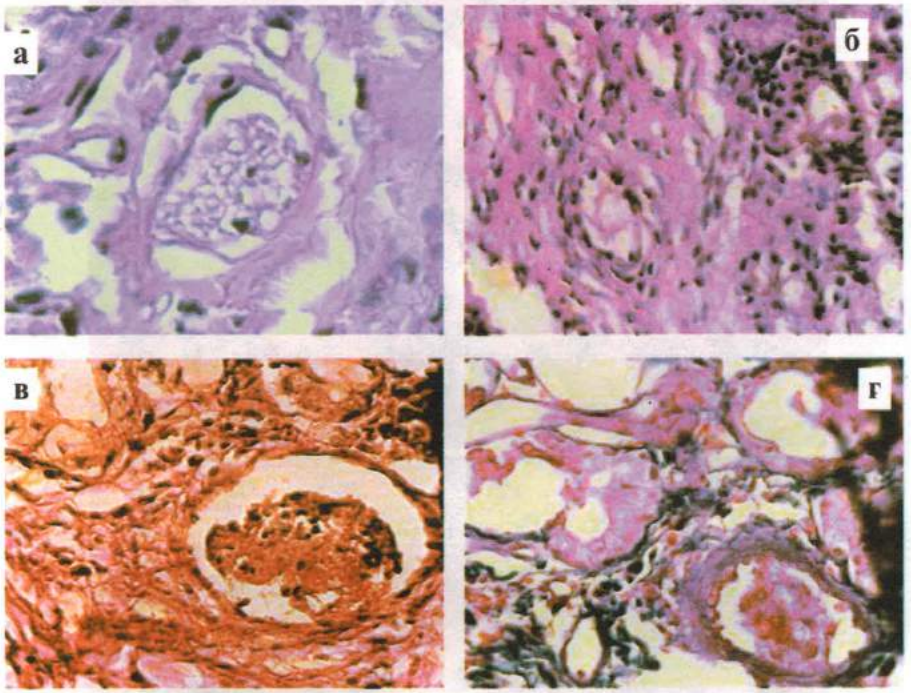

Рис. 11 а, б, в, г. Тромбоз венозных сосудов железистого сплетения слизистой оболочки носа.

а, б — фибриновый тромб. Окраска гематоксилином — эозином. Ув. **а** х 400, **б** х 200; **в** — смешанный тромб. Окраска по ван Гизон. Ув. х 400; **г** — фибриновый тромб. Окраска по Маллори. Ув. х 400

Рис. 12. Ультраструктурные изменения капилляров у больного с рецидивирующими НК.

а — фрагментация, истончение и парциальный отек эндотелиальных клеток (дефекты в эндотелии обозначены стрелками). Увел. 4000; **б** — отек цитоплазмы и очаговая деструкция плазмалеммы эндотелиоцита (стрелки). Увел. 15000.