

Kraujo krešumo sistemos pokyčiai sergant paveldimąja plaučių emfizema

Malfuction of blood clotting associated with hereditary pulmonary emphysema

Vytis Bajoriūnas, Romaldas Rubikas, Paulius Gradauskas, Diana Samiatina,
Algirdas Vilčinskas, Leonas Jasulaitis

Kauno medicinos universiteto Torakalinės chirurgijos klinika, Eivenių g. 2, LT-50009 Kaunas
El. paštas: vbajoriunas@yahoo.de, torchir@takas.lt

Clinic of Thoracic Surgery, Kaunas University of Medicine, Eivenių str. 2, LT-50009 Kaunas, Lithuania
E-mail: vbajoriunas@yahoo.de, torchir@takas.lt

Įvadas

Pateikiami penkių gydytų pacientų ligos istorijų duomenys, aprašoma kraujo krešumo sistemos patologija sergant paveldima plaučių emfizema.

Ligoniai ir metodai

2000–2003 metais Torakalinės chirurgijos klinikoje gydyti penki vienos giminės nariai, sirgę spontaneo pneumotorakso komplikuota plaučių emfizema. Įgimta plaučių emfizema šeimoje sirgo ir šiuo metu serga 12 žmonių. Visi ligoniai buvo operuoti. Atliktos torakotomijos, rezekuota pažeista plaučio dalis, atlikta dalinė arba visišką pleurektomija, drenuota pleuros ertmė.

Rezultatai

Pooperaciniu laikotarpiu visiems ligoniams padidėjo kraujavimas į pleuros ertmę. Netekto kraujo tūris buvo papildomas hemotransfuzija, šviežiai šaldytos plazmos infuzijomis. Dėl kraujavimo į pleuros ertmę ar susidariusio hemotorakso buvo atliktos trys retorakotomijos. Pakartotinių operacijų metu buvo rastas įvairaus dydžio hemotoraksas (600–1100 ml), difuzinis kraujavimas iš krūtinės sienos be aiškaus vieno kraujavimo židinio. Visi pacientai pasveiko.

Išvada

Turimi duomenys yra būdingi įgimtam alfa-1 antitripsino sintezės defektui.

Reikšminiai žodžiai: plaučių emfizema, spontaneinis pneumotoraksas, pooperacinės komplikacijos, antitrombinas III

Background / objective

There were five members of one family suffering from pulmonary emphysema complicated with spontaneous pneumothorax, treated at Kaunas Medical University Hospital since 2000 till 2003. The data from the case histories of all the patients are presented and the possible reasons for blood clotting dysfunction are discussed.

Patients and methods

Twelve members of the family have been or still are suffering from congenital pulmonary emphysema. Five members of the family were operated on. The surgery involved thoracotomy, resection of the damaged section of a lung, partial or total pleurectomy, pleural cavity drainage.

Results

All the patients underwent surgery, and in all cases the postoperative intrapleural bleeding was uncommonly intensive. In three cases rethoracotomies were performed. All patients survived.

Conclusion

The presented data characterise congenital alpha-1-antitrypsin deficiency.

Keywords: pulmonary emphysema, spontaneous pneumothorax, post-operative complications, antithrombin

Įvadas

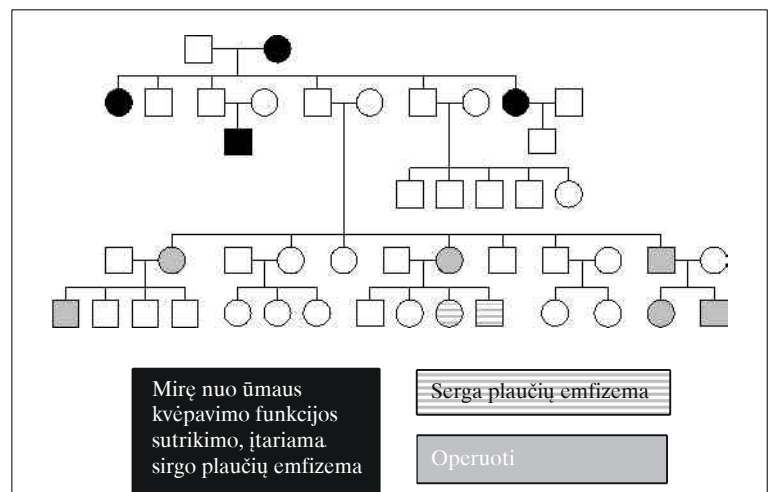
Plaučių emfizema, komplikuota spontaninio pneumotorakso, yra gydoma chirurginiu būdu. Operacijos metu rezekuojama pažeisto plaučio dalis, atliekama pleurektomija. Pooperacinis laikotarpis gali komplikuotis kraujavimu į pleuros ertmę, plaučių audinio nepakankamumu, krūtinės sienos ir pleuros ertmės komplikacijomis. 2000–2003 metais Kauno medicinos universiteto klinikų Torakalinės chirurgijos klinikoje operuoti penki vienos giminės nariai, sirgę įgimta ertmine plaučių emfizema, komplikuota spontaninio pneumotorakso. Atliktos septynios operacijos. Penkis kartus pooperacinis laikotarpis komplikavosi kraujavimu į pleuros ertmę: tris kartus teko atlikti pakartotinę torakotomiją dėl besitęsiančio kraujavimo į pleuros ertmę ar susiformavusio (sukrešėjusio) hemotorakso. Anamnezė, klinika, operacijos metu rasti pokyčiai, pooperacinė eiga rodo, be paveldimos plaučių patologijos, esant įgimtą kraujo krešumo sistemos sutrikimą.

Ligoniai ir metodai

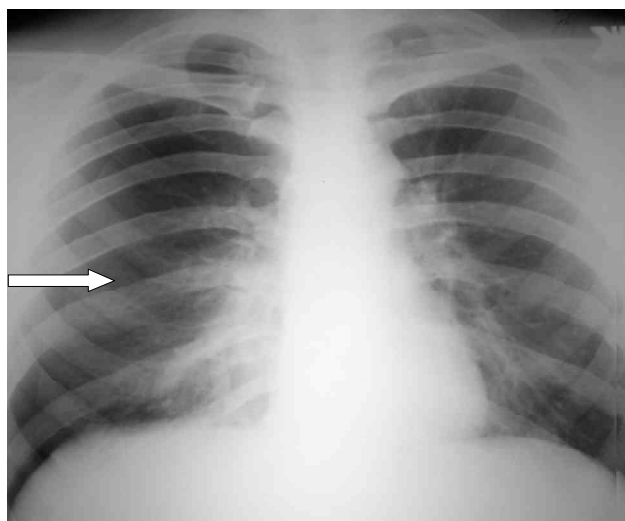
2000–2003 metais Kauno medicinos universiteto Torakalinės chirurgijos klinikoje nuo spontaninio pneumotorakso komplikuotos plaučių emfizemos gydyti penki vienos giminės nariai. Iš anamnezės nustatyta, kad įgimta plaučių emfizema šeimoje sirgo ir šiuo metu serga 12 žmonių. Surinkti duomenys

apie ligos paplitimą keturiose kartose ir sudarytas genealoginis medis (1 pav.). KMUK Torakalinės chirurgijos klinikoje gydyti trečios ir ketvirtos kartos pacientai.

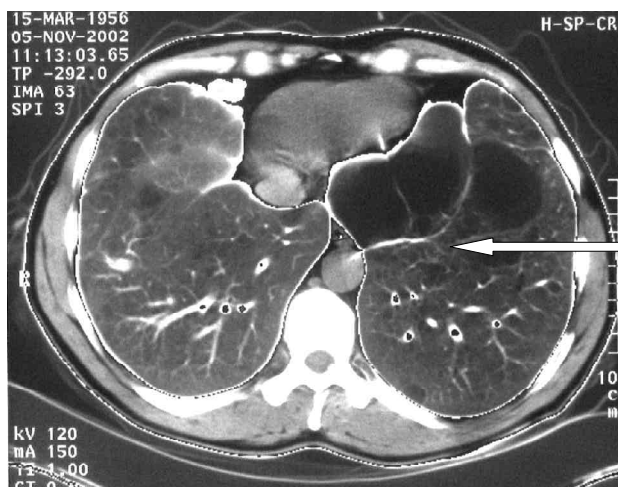
Visi pacientai stacionarizuoti skubiai, 16–72 val. nuo susirgimo pradžios. Jie skundėsi vis didėjančiu dusuliu, labai sustiprėjančiu fizinio krūvio metu, skausmu krūtinės srityje. Hospitalizuojant ligoniams nustatyta vidutinio sunkumo būklė, lengvas ar vidutinio intensyvumo dusulys ramybės metu, ciano-



1 pav. Genealoginis medis. Visi pirmos ir antros kartos žmonės yra mirę. Keturi I ir II kartos žmonės (juodai pažymėti langeliai) mirė nuo ūmaus kvėpavimo funkcijos sutrikimo, kuris galėjo būti sukeltas spontaninio pneumotorakso. Dviem IV kartos pacientams yra diagnozuota ertminė plaučių emfizema. Operuoti pacientai pažymėti



2 pav. Krūtinės rentgenograma. Dalinis dešinės pleuros ertmės pneumotoraksas



3 pav. Krūtinės KT. Abu plaučiai emfizeminiai, apatinėse dalyse susiformavusios ertmės (bulos)

1 lentelė. Atlikti laboratoriniai tyrimai ir jų rezultatai

Laboratoriniai tyrimai	Rodikliai	Rezultatai				
		Pacientai				
		1	2	3	4	5
Bendrasis kraujo tyrimas	Leukocitų kiekis, $\times 10^9/l$	7,42	4,5	9,86	7,6	8,00
	Eritrocitų kiekis, $\times 10^{12}/l$	4,90	4,15	4,88	4,12	4,77
	Hemoglobinas, g/l	152	128	147	126	154
	Hematokritas, %	42,1	37,4	42,4	–	40,8
	Trombocitų kiekis, $\times 10^9/l$	289	208	302	–	269
Biocheminiai kraujo tyrimai	K kiekis, mmol/l	4,5	3,9	3,8	3,6	3,8
	Na kiekis, mmol/l	142	138	136	135	137
	Šlapalas, mmol/l	4,44	4,44	5,13	3,12	5,75
	Glikemija, mmol/l	5,3	5,8	5,1	4,4	5,1
	Bendrasis baltymas, g/l	–	70,1	–	–	–
Kraujo krešumo tyrimas	SPA, %	84	86	83	–	137
	INR	1,08	1,07	1,10	–	0,86
	DATL, sek.	38	43	37	–	36
	Fibrinogenas, g/l	–	–	2,98	–	–
Alfa-1 antitripsino kiekis, g/l		2,55	–	–	–	–

zė, kvėpavimo dažnis 18–21 k/min, auskultuojant girdimas susilpnėjęs alsavimas pažeisto plaučio puseje.

Atlikti šie tyrimai:

1. Krūtinės rentgenograma: visiems ligoniams nustatytas dalinis arba visiškasis pneumotoraksas (2 pav.).
2. Krūtinės kompiuterinė tomografija atlikta dviem pacientams (3 pav.). Nustatyti daugiau ar mažiau ryškūs abiejų plaučių audinio emfizeminiai po-

kyčiai, įvairaus dydžio – nuo 0,5 cm iki 10 cm dydžio – ertmės. Trachėja, pagrindiniai bronchai – be pakitimų.

3. Diagnostinė bronchoskopija prieš operaciją atlikta visiems ligoniams kvėpavimo takų pataloginių pokyčių nerasta.
4. Laboratoriniai tyrimai: visiems pacientams atliktas bendrasis kraujo tyrimas, kraujo krešumo sistemos tyrimai, biocheminiai kraujo tyrimai (1 lentelė).

2 lentelė. Atliktos operacijos ir pooperacinis periodas

Operacija	Pooperacinis periodas
Vaizdo torakoskopija, pleuros ertmės revizija, pleuros ertmės drenavimas	Sklandus
Torakotomija, pažeisto plaučio audinio rezekcija, parietalinė pleurektomija, pleuros ertmės drenavimas	Retorakotomija po 10 val., krešulių pašalinimas, hemostazė, pleuros ertmės drenavimas
Vaizdo torakoskopija, pleuros ertmės revizija → torakotomija, pažeisto plaučio audinio rezekcija, plaučio dekortikacija, pleurektomija, pleuros ertmės drenavimas	Užsitęsęs kraujavimas (3 vnt eritrocitų masės transfuzija)
Torakotomija, atipinė plaučio rezekcija, dalinė pleurektomija, pleuros ertmės drenavimas	Retorakotomija po 12 val., krešulių pašalinimas, pleuros ertmės drenavimas
Torakotomija, plaučio tūrį mažinanti operacija, dalinė pleurektomija, pleuros ertmės drenavimas	Retorakotomija 7-ą parą dėl sukrešėjusio hemotorakso, krešulių pašalinimas, plaučio dekortikacija, atipinė plaučio rezekcija, pleuros ertmės drenavimas
Torakotomija, atipinė plaučio rezekcija, dalinė pleurektomija, pleuros ertmės drenavimas	Užsitęsęs kraujavimas iš pleuros ertmės (2 vnt. eritrocitų masės transfuzija)
Torakotomija, plaučio tūrį mažinanti operacija, dalinė pleurektomija, pleuros ertmės drenavimas	Sklandus

5. Vaizdo torakoskopija buvo atlikta dviem ligoniams. Vienu atveju rastos dauginės plaučio ertmės ir didelis oro nuosruvis per pažeistą plaučio vietą, dėl to operacija buvo konvertuota į torakotomiją, atlikta pažeistos plaučio dalies rezekcija. Kitu atveju, neradus paviršinio plaučių audinio pažeidimo, buvo drenuota pleuros ertmė.

Rezultatai

Visi pacientai buvo operuoti (2 lentelė), atliktos septynios operacijos. Du ligoniai buvo operuoti dėl abiejų pusių plaučių patologijos. Buvo atliekamos torakotomijos, rezekuojama pažeista plaučio dalis (ertmių rezekcija, atipinė plaučio rezekcija), atliekama dalinė arba visišką pleurektomija, drenuojama pleuros ertmė. Pooperaciniu laikotarpiu visiems ligoniams buvo padidėjęs kraujavimas į pleuros ertmę. Jis koreguotas hemotransfuzija (3–5 vnt. eritrocitų masės), šviežiai šaldytos plazmos infuzijomis. Trimis atvejais dėl kraujavimo į pleuros ertmę ar susiformavusio hemotorakso buvo atliktos pakartotinės torakotomijos: rastas įvairaus dydžio hemotoraksas (nuo 600 ml iki 1100 ml seno kraujo ir krešulių), difuzinis kraujavimas iš krūtinės sienos, be aiškaus vieno kraujavimo židinio. Visi ligoniai pasveiko.

**4 pav.** Ertminė plaučio emfizema

Diskusija

Plaučių emfizema – distaliau terminalinių bronchiolių esančių plaučių oro ertmių negrįžtamas padidėjimas dėl jų sienelės destrukcijos. Plaučių emfizema vystosi sutrikus pusiausvyrai tarp proteolizinių fermentų (elastazių) ir jų inhibitorių. Vienas iš proteolizinių fermentų inhibitorių yra alfa-1 antitripsinas. Sumažėjus jo koncentracijai kraujo plazmoje elastazių koncentracija padidėja, dėl to proteoliziniai fermentai (elastazės) veikia plaučio parenchimos jungiamąjį audinį, progresuoja šio audinio fibrozė, nyksta plaučio parenchima, susiformuoja ertmės (4 pav.) [3, 6, 7]. Ertminė plau-

3 lentelė. Komplikacijos po torakochirurginių operacijų, atliktų dėl krūtinės ligų bei jų komplikacijų

Pooperacinės komplikacijos	Planinės operacijos (N=2382)	Urgentinės operacijos (N=1005)
Krūtinės sienos komplikacijos	44 (1,85%)	38 (3,78%)
Kraujavimas pleuros ertmėje	24 (1,00%)	21 (2,09%)
Ilgalaikis plaučio audinio nepakankamumas	60 (2,52%)	18 (1,79%)
Bronchopleurinė fistulė	13 (0,67%)	0 (0,00%)
Pleuros empiema	16 (0,67%)	6 (0,59%)
Visos chirurginės komplikacijos	157 (6,59%)	83 (8,26%)
Nechirurginės komplikacijos	68 (2,85%)	46 (4,58%)

čių emfizema gali komplikuotis spontaniniu pneumotoraksu, kuris gydomas chirurginiu būdu. Operacijos apimtis priklauso nuo plaučio pažeidimo laipsnio. Galimi šie chirurginio gydymo būdai [9]:

1. Nedidelės apimties atipinė (kraštinė) plaučio rezekcija, pleurektomija.
2. Nedidelių, pavienių ertmių susiuvimas kistinė siūle ir jos panardinimas į plaučių parenchimą, pleurektomija.
3. *D. Sugarbaker* metodas (plaučių „raukšlėjimas“), pleurektomija.

Pooperaciniu laikotarpiu gali būti šios komplikacijos:

- pooperacinis kraujavimas į pleuros ertmę;
- plaučio audinio nepakankamumas;
- krūtinės sienos komplikacijos;
- pleuros ertmės komplikacijos.

Pooperacinės komplikacijos nėra dažnos. Literatūros duomenimis, jų dažnis nesiekia 6,6% atliekant operacijas planine tvarka ir 8,3% – skubos tvarka (3 lentelė) [8, 10]. Kauno medicinos universiteto Torakalinės chirurgijos klinikos pastarųjų kelerių metų duomenimis, kraujavimas į pleuros ertmę ar sukrešęs hemotoraksas, kaip pooperacinė komplikacija, pasitaikė apie 3% ligonių. Besitęsiantį pooperacinį kraujavimą pleuros ertmėje būtina skubiai gydyti operaciniu būdu. Tai yra dažniausia skubiosios retorakotomijos priežastis.

Baigiant operaciją visada atliekama kruopšti hemostazė naudojant ligatūras, elektrokoaguliaciją, hemostazines medžiagas. Ankstyvuojų pooperaciniu laikotarpiu vėl gali pradėti kraujuoti iš retorakotomijos

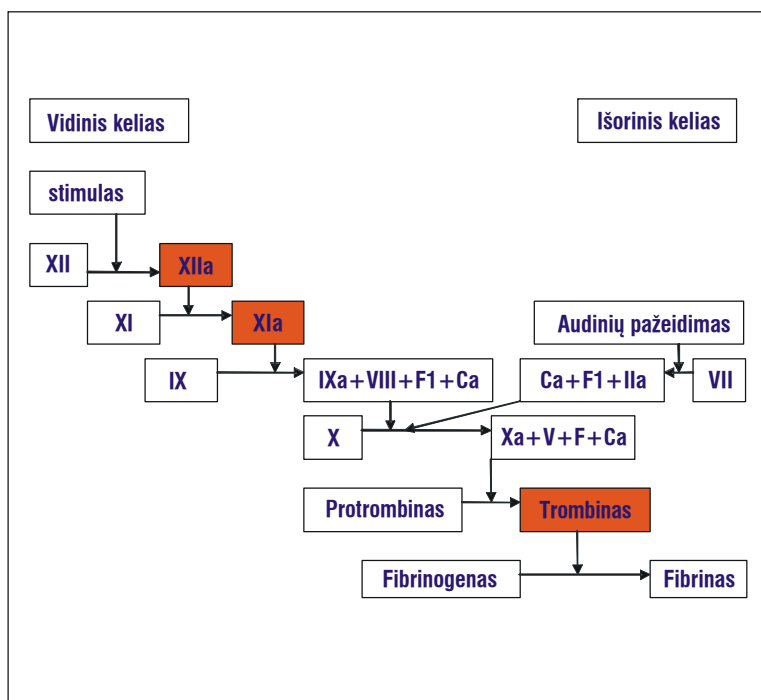
pjūvio, krūtinės sienos, ypač jei buvo pašalinta pasieninė (parietalinė) pleura, vidinių paviršių, vidaus organų siūlių ir kitų vietų. Neintensyvus kraujavimas iš smulkiųjų kraujagyslių ir kapiliarų, veikiant pirminei fiziologinei hemostazei (kraujagyslių spazmas, trombocitų agregacija) sustoja savaime, o pleuros ertmėje susikaupęs kraujas pasišalina pro drenus.

Pagal etiologiją pooperacinis kraujavimas skirstomas į koagulopatinį, erozinį ir vadinamąjį chirurginį, nulemtą techninių hemostazės trūkumų [9].

Koagulopatinio pooperacinio kraujavimo priežastys:

- defektyvinės koagulopatijos;
- imuninė koagulopatija;
- sunaudojimo koagulopatija;
- hiperfibrinolizė.

Aprašytai klinikiniai atvejais dėl įgimtos ertminės plaučių emfizemos, komplikuotos spontaneo pneumotorakso operuoti penki vienos giminės nariai. Atliktos septynios operacijos. Penkis kartus pooperacinis laikotarpis komplikavosi kraujavimu į pleuros ertmę: tris kartus teko atlikti retorakotomiją dėl besitęsiančio kraujavimo į pleuros ertmę ar susidariusio (sukrešėjusio) hemotorakso. Anamnezė, klinika, operacijos metu rasti plaučių pokyčiai, pooperacinė eiga rodo, be įgimtos plaučių patologijos, esant įgimtą kraujo krešumo sistemos sutrikimą. Proteazių inhibitoriai, šiuo atveju alfa-1 antitripsinas, antitrombinas III, turi svarbią reikšmę tiek plaučių emfizemos raiškai, tiek krešumo sutrikimo patogenezėi. Aprašytas paveldimas proteazių inhibitoriaus – alfa-1 antitripsino sintezės defektas, vadinamas Pitsburgo mutacija [1, 2, 4, 5, 9].



5 pav. Kraujo krešumo schema

Šių fermentų struktūrinius pokyčius ir jų klinikinę išraišką medicinos literatūroje aprašo daug autorių. Tiriant pacientus dėl krešumo sutrikimų nustatyti struktūriniai alfa-1 antitripsino pokyčiai, kurie kliniškai pasireiškia kraujavimais po traumų ar intervencijų. 1978 metais J. H. Lewisas indentifikavo antitrombino III variantą, Pitsburgo antitrombiną, turintį alfa-1 antitripsino elektroforezines ir antigenines charakteristikas [1]. 1981 metais M. C. Owenas aprašė alfa-1 antitripsino geno mutaciją, kuri keičia fermento struktūrą: alfa-1 antitripsino baltymo struktūroje 358 vietoje metioninas, kuris turi elastazės

LITERATŪRA

1. Lewis JH, Iammarino RM, Spero JA, Hasibo U. Antithrombin Pittsburgh: an alpha 1-antitrypsin variant causing haemorrhagic disease. *Blood* 1978; 51: 129–137.
2. Owen MC, Brennan SO, Lewis JH, Carell RW. Mutation of antitrypsin to antithrombin: α 1-antitrypsin Pittsburgh (358

atpažinimo funkcija, yra pakeistas argininu, kuris turi trombino atpažinimo funkciją, tai yra funkciškai paverčia alfa-1 antitripsiną į antitrombiną III [2]. Alfa-1 antitripsinas ir antitrombinas III turi panašią struktūrą, abu yra proteolizinių fermentų inhibitoriai, bet yra skirtingo specifiškumo. Alfa-1 antitripsinas apsaugo plaučių jungiamąjį audinį nuo elastazių, antitrombinas III kontroliuoja koaguliaciją, slopindamas trombiną ir kitus aktyvius koaguliacijos faktorius (5 pav.). Antitrombinas III yra svarbiausias (greta heparino) kraujo krešimo proceso fiziologinis slopintojas [11].

Mūsų aprašyto klinikinio atvejo turimi duomenys yra būdingi įgimtam alfa-1 antitripsino sintezės defektui. Patvirtinti ar atmesti šią prielaidą būtų galima ištyrus alfa-1 antitripsino antigenines charakteristikas, judrumą elektroforeziniame lauke. Pakitusi nukleotidų seka aleliniuose genuose (dėl to sutrinka fermento sintezė) nustatoma restrikcinių fragmentų ilgio polimorfizmo tyrimu.

Išvados

1. Anamnezė, klinika, operuojant rasti pokyčiai, pooperacinė eiga rodo, be paveldimos plaučių patologijos, esant įgimtą kraujo krešimo sistemos sutrikimą.
2. Mūsų aprašyto klinikinio atvejo turimi duomenys yra būdingi įgimtam alfa-1 antitripsino sintezės defektui.
3. Diagnozei patvirtinti reikia iširti antitrombino III antigenines charakteristikas, pakitusią nukleotidų seką aleliniuose genuose, dėl kurios sutrinka fermento sintezė, o tam reikia atlikti restrikcinių fragmentų ilgio polimorfizmo tyrimą.

Met \rightarrow Arg), a fatal bleeding disorder. *N Engl J Med* 1983; 309: 694–698.

3. Carell RW, Lomas DA. Alpha1 antitrypsin deficiency – a model for conformational diseases. *N Engl J Med* 2002; 346: 45–53.

4. Bense L, Eklund G, Odont D, Lewander R. Hereditary pulmonary emphysema. *Chest* 2002; 121: 297–300.
5. Emmerich J, Alhenc-Gelas M, Gandrille S, Guichet C, Fiessinger JN, Aiach M. Mechanism of protein C deficiency in a patient with arginine 358 alpha 1-antitrypsin (Pittsburgh mutation): role in the maintenance of hemostatic balance. *J Lab Clin Med* 1995; 125(4): 531–539.
6. Hogg JC, Senior RM. Chronic obstructive pulmonary disease c 2: pathology and biochemistry of emphysema. *Thorax* 2002; 57: 830–834.
7. Parfrey H, Mahadeva R, Lomas DA. α 1-antitrypsin deficiency, liver disease and emphysema. *International J of Biochemistry and Cell Biology* 2003; 35: 1009–1014.
8. Stephan F. Complications postoperatoires de la chirurgie pulmonaire. *Reanimation* 2002; 11: 40–48.
9. Patston PA, Roodi N, Schifferli AJ, Bischoff R, Courtney M, Schapira M. Reactivity of α 1-antitrypsin mutants against proteolytic enzymes of the kallikrein-kinin complement, and fibrinolytic systems. *J Biol Chem* 1990; 265: 10786–10791.
10. Rubikas R. Urgentinė torakalinė chirurgija (Urgent thoracic surgery). Kaunas, 2000.
11. Grybauskas P. Kraujo krešėjimo sistemos funkcionavimo ir laboratorinio tyrimo pagrindai. Kaunas, 1995.

Gauta: 2004 09 26

Priimta spaudai: 2005 02 18