

хроническая постгеморрагическая анемия

2.5. Многократное исследование кала на наличие яиц гельминтов

железодефицитная анемия,
связанная с нарушением
всасывания железа

2.6. Расспрос о наличии очагов хронической инфекции, частоте обострений

железодефицитная анемия
вследствие повышенной потребности в железе

2.7. Расспрос о диетических привычках (наличие в рационе мясных блюд)

эссенциальная железодефицитная анемия

алиментарная железодефицитная анемия

Именно такой подход, на наш взгляд, способствует правильной постановке диагноза и проведению рациональной этиотропной терапии. Примером может служить следующее наблюдение.

С., 48 лет, поступил в терапевтическое отделение 15.01.1988 г. с диагнозом: обострение хронического холецистита, колита, гипохромная анемия. Считает себя больным в течение последнего года, когда появились боли в эпигастральной области с иррадиацией в правое подреберье, отрыжка воздухом, ощущение вздутия и урчание в животе. К моменту госпитализации боли усилились и начали распространяться по всему животу. В мае 1987 г. амбулаторно проводилась рентгеноскопия желудка: поставлен диагноз хронического холецистита. Лечение диетой, но-шпой, метилурацилом эффекта не оказалось. В течение последнего месяца присоединилась общая слабость, выявлена гипохромная анемия.

При поступлении состояние средней тяжести. Рост — 176 см, масса тела — 85 кг. Кожные покровы бледные. Температура нормальная. Число дыханий — 18 в 1 мин. Над легкими выслушивается везикулярное дыхание. Тоны сердца приглушены.

ные, ритмичные; частота пульса — 80 уд. в 1 мин, АД — 15,3/9,3 кПа.

Язык влажный, не обложен; живот мягкий, болезненный над пупком. Печень и селезенка не увеличены. Сигмовидная кишка безболезненна.

Анализ крови: Hb — 1,1 ммоль/л, эр. — $2,63 \cdot 10^{12}/\text{л}$, л. — $5,8 \cdot 10^9/\text{л}$, цв. показатель — 0,8; СОЭ — 10 мм/ч. Лейкоформула, состав мочи — без отклонений от нормы. В кале яйца гельминтов не обнаружены, реакция Грегерсена положительная.

Эндоскопия: гастрит, duodenogastrальный рефлюкс. Ректороманоскопия: патологии не выявлено. Ирригоскопия: контрастная масса с трудом заполнила все отделы обычно расположенной толстой кишки. Поперечная ободочная кишка на протяжении около 10 см циркулярно сужена, контуры нечеткие, рельеф слизистой перестроен. Рентгенологически: инфильтративная форма новообразования толстой кишки.

Больной переведен в хирургическое отделение с диагнозом: опухоль печеночного угла поперечной ободочной кишки.

02.03.1988 г. произведена операция — резекция правой половины поперечной ободочной кишки с опухолью восходящей кишки. Гистологически: умеренно дифференцированная аденокарцинома.

Послеоперационный период протекал без осложнений; больной был выписан в удовлетворительном состоянии.

В данном случае наличие гипохромной анемии, несмотря на отсутствие симптомов кишечной диспепсии, побудило нас к проведению (помимо гастрофиброскопии) ирригоскопии. Таким образом, уже в течение первой недели пребывания больного в стационаре была выявлена опухоль поперечной ободочной кишки.

ЛИТЕРАТУРА

- Германов В. А. // Клин. мед. — 1974. № 9. — С. 85.
- Идельсон Л. И. // Гипохромные анемии. — М., Медицина, 1981.
- Щерба М. М., Петров В. Н., Рысс Е. С. и др. // Железодефицитные состояния. — Л., Медицина, 1975.

Поступила 20.03.89.

УДК 616.832—02:616.155.2

НАРУШЕНИЕ ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

А. С. Шитикова, О. Е. Белязо, Е. А. Ушакова, В. В. Куралева

Ленинградский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови
(директор — проф. Е. А. Селиванов)

Третья часть больных с миелодиспластическим синдромом погибает до развития лейкоза от инфекционных и геморрагических осложнений; после возникновения острого миелолейкоза эта величина достигает 59% [8]. В связи с этим актуальность изучения гемостатических нарушений при предлейкемических состояниях дикту-

ется прежде всего необходимостью сохранения жизни больных. Данные литературы свидетельствуют об отсутствии существенных изменений в плазменно-коагуляционном звене гемостаза и фибринолитических процессах [7]. Вместе с тем гематопоэтическая дисфункция при миелодиспластическом синдроме обязательно включает и мегака-

риоцитарный росток костного мозга [1, 2, 5, 7, 8], что не может не отразиться на функциональном состоянии тромбоцитарного аппарата, оценка которого и являлась основной задачей настоящей работы.

Исследование тромбоцитарного звена гемостаза проведено у 30 больных с миелодиспластическим синдромом. У 7 больных были диагностированы рефрактерная анемия, у 11 — рефрактерная анемия и увеличение бластов, у 12 — рефрактерная цитопения с лимфоцитозом и/или моноцитозом. Наибольшая частота возникновения лейкоэзас отмечалась в группе больных с рефрактерной анемией и увеличением бластов, что позволяло рассматривать ее как истинный предлейкозный синдром. Основным критерием выделения этой группы послужило наличие бластемии в костном мозге у лиц с дизэритролейко- и тромбоцитопозом (от 3,6 до 9,8% бластов). Присутствие в костном мозге даже минимального количества бластных клеток, но с выраженным признаками ааплазии (макрогенерации, клазматоз, диссоциация в созревании ядра и цитоплазмы) давало основание определять их как клетки, принадлежащие к лейкозному клону, и указывало на возможность наиболее выраженных изменений гемостаза при данных формах миелодисплазии. Для всех больных с рефрактерной анемией и увеличением бластов была характерна нормохромная анемия различной степени с умеренным пойкило-, аизоцитозом и наклонностью к макроцитозу. Лейкопения сопровождалась нейтропенией с относительным лимфоцитозом или моноцитозом. Клетки нейтрофильного ряда были дегенеративно изменены (скучность зернистости цитоплазмы, явления пельгеризации).

Клинические проявления у больных отличались достаточным разнообразием и у 70% из них были обусловлены анемическим синдромом (слабость, головокружение, сердцебиение), а у остальных были связаны, по-видимому, с нарушениями в системе как клеточного, так и гуморального звена иммунитета, что проявлялось в периодическом

субфебриллите, частых инфекционных осложнениях.

Общая характеристика коагуляционных процессов проводилась на основании принятой в институте минимальной коагулограммы. Основное внимание уделяли оценке функционального состояния тромбоцитарного звена гемостаза [3, 4]. Агрегацию тромбоцитов исследовали с помощью агрегометра ФРМ-1. Анализ процессов коагуляции не выявил значительных изменений: у некоторых больных на фоне тенденции к гиперфибриногенемии и ингибиции фибринолиза отмечалась наклонность к гипокоагуляции плазмы с увеличением тромбинового времени (табл. 1).

Исследование тромбоцитарного звена гемостаза позволило установить более закономерные нарушения, которые выражались в том, что даже у больных с рефрактерной анемией без увеличения бластов ряд показателей функциональной активности тромбоцитов (содержание фактора 3, ретракция сгустка цельной крови и процесс распластывания кровяных пластинок на контактной поверхности стекла) оказался достоверно сниженным по сравнению с нормой (табл. 2). У группы больных имелись и признаки недостаточности тромбоцитарной секреции, что проявлялось в снижении второй волны агрегации с ристомицином и адреналином.

При рефрактерной анемии с увеличением бластов нарушение функции кровяных пластинок прогрессировало, в результате большинство отклонений статистически значимо отличалось от данных у здоровых лиц (табл. 2.). В целом степень и частота отклонения показателей функциональной способности тромбоцитов были более выраженным, чем изменение числа кровяных пластинок (рис. 1.). По сравнению с больными рефрактерной анемией без увеличения бластов в рассматриваемой группе имелись признаки, свидетельствовавшие о дальнейшем усилении дефекта коагуляционной активности тромбоцитов, их способности к распластыванию, а также агрегации с АДФ,

Таблица 1

Показатели коагулограммы у больных с миелодиспластическим синдромом

Тесты	Здоровые лица	Больные		
		рефрактерной анемией	рефрактерной анемией с увеличением бластов	рефрактерной цитопенией
Время свертывания крови,	505,0 ± 44,0	427,9 ± 38,1	494,1 ± 49,2	466,7 ± 4,5
Время рекальцификации, с	103,0 ± 2,0	94,7 ± 10,8	113,2 ± 10,4	141,2 ± 12,7**
Протромбиновый индекс, %	100,0 ± 0,9	93,4 ± 3,3	99,6 ± 6,6	95,1 ± 4,3
Тромбиновое время, с	29,90 ± 0,24	30,86 ± 1,05	31,55 ± 1,00	36,83 ± 3,16*
Концентрация фибриногена, г/л	3,09 ± 0,09	4,04 ± 0,38	4,31 ± 0,70	3,00 ± 0,26
Фибринолитическая активность, %	15,5 ± 0,7	15,0 ± 2,6	5,1 ± 2,7***	8,4 ± 2,8**

* P<0,05; ** P<0,02; *** P<0,001. Данные приведены по сравнению с нормой.

Таблица 2

Показатели функциональной активности тромбоцитов с миелодиспластическим синдромом

Показатели	Здоровые лица	Больные			
		рефрактерной анемией	рефрактерной анемией с увеличением бластов	рефрактерной цитопенией	
Число тромбоцитов в ЭДТА крови, $\cdot 10^9/\text{л}$	263,6 \pm 14,0	264,2 \pm 51,9	159,5 \pm 22,1***	220,2 \pm 19,1*	
Адгезивность тромбоцитов, %	29,2 \pm 1,0	28,2 \pm 6,8	21,9 \pm 4,8	26,2 \pm 5,0	
Фактор 3, %	{ доступность содержание	100,3 \pm 2,4 100,0 \pm 2,0	91,5 \pm 14,1 84,0 \pm 6,2*	70,0 \pm 7,3*** 95,4 \pm 8,6	
Формы распластывания***	{ полностью распластанные полураспластанные формы с отростками	11,0 \pm 0,3 16,8 \pm 0,5 26,8 \pm 1,0	8,1 \pm 3,5*** 3,8 \pm 0,6 14,0 \pm 2,6***	5,5 \pm 2,4* 3,1 \pm 0,4*** 10,5 \pm 2,6**	
Агрегация, % максимального изменения трансмиссии света с агонистами:	{ АДФ (10^{-6} моль/л) АДФ ($5,0 \cdot 10^{-6}$ моль/л) с коллагеном с ристомицином 1,25 мг/мл с адреналином, $2,5 \cdot 10^{-6}$ моль/л	18,6 \pm 1,2 32,6 \pm 2,2 43,6 \pm 2,1 23,8 \pm 1,8 40,7 \pm 1,3 17,9 \pm 1,1 29,7 \pm 2,2	25,7 \pm 5,7 30,6 \pm 6,8 41,7 \pm 4,9 31,7 \pm 6,0 26,6 \pm 7,3 24,1 \pm 7,7 15,3 \pm 7,3	12,0 \pm 0,5*** 23,8 \pm 3,6* 10,5 \pm 3,5 28,0 \pm 4,4 20,8 \pm 3,0** 10,2 \pm 2,4** 22,5 \pm 8,1	12,5 \pm 2,4* 20,6 \pm 2,5*** 9,3 \pm 2,2 38,8 \pm 6,0 33,9 \pm 4,6 27,5 \pm 4,0** 12,4 \pm 2,3*
Ретракция сгустка цельной крови, %		77,0 \pm 1,1	46,3 \pm 7,8***	53,1 \pm 7,2**	60,7 \pm 7,6*

* $P < 0,05$; ** $P < 0,02$; *** $P < 0,001$. Показатели достоверности даны по сравнению с нормой. **** число различных форм в тесте распластывания, приходящихся на 10 округлых тромбоцитов.

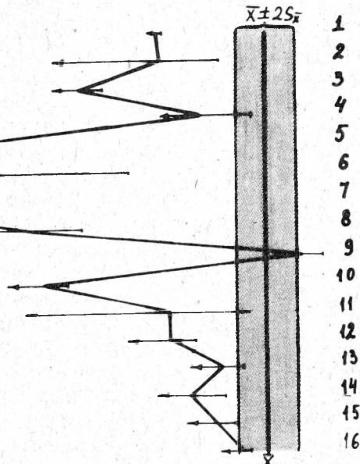


Рис. 1. Изменение тромбоцитарного звена гемостаза у больных рефрактерной анемией с увеличением бластов. Заштрихованная зона — пределы колебаний отдельных показателей в группе здоровых лиц (доверительный интервал с 95%-ным уровнем значимости). Основания стрелок — данные у больных рефрактерной анемией без переходом в острый лейкоз, вершины стрелок — то же с переходом в острый лейкоз.

1 — число тромбоцитов в венозной крови, 2 — адгезивность тромбоцитов, 3 — доступность фактора 3, 4 — содержание фактора 3, 5 — ретракция кровяного сгустка, 6, 7, 8 — формы распластывания тромбоцитов (полностью, неполностью с отростками), 9—10 — первая и вторая волны агрегации тромбоцитов с ристомицином, 12, 13 — первая и вторая волны агрегации тромбоцитов с адреналином, 14 — агрегация тромбоцитов с АДФ (10^{-6} моль/л), 15, 16 — первая и вторая волны агрегации тромбоцитов с АДФ ($0,5 \cdot 10^{-5}$ моль/л).

адреналином, коллагеном, вторичной агрегации с ристомицином. Кроме данных о нарушении реакции высвобождения при индуци-

ровании ее различными агонистами, у больных рефрактерной анемией с увеличением бластов при анализе агрегаторограмм были выявлены и признаки мембранных изменений: снижение первой волны агрегации с оптимальными дозами адреналина и АДФ и единственной волны агрегации с минимальной дозой АДФ. Вероятно, это объясняется общим механизмом — нарушением формирования рецептора для фибриногена, то есть гликопротеинового комплекса IIb/IIIa. Первая волна агрегации с ристомицином была не изменена, что свидетельствовало о сохранности у обследованных больных активности фактора Виллебранда и рецептора на мембране тромбоцитов — гликопротеина Ib.

Больные с рефрактерной анемией и увеличением бластов были подразделены на 2 подгруппы: без трансформации и с трансформацией в острый лейкоз. Как видно из рис. 1, в последней подгруппе неуклонно усугублялось нарушение всех перечисленных выше показателей функции тромбоцитов при незначительном усиении степени тромбопатии. При прогрессировании миелодиспластического процесса в рассматриваемых группах наблюдалось увеличение не только степени, но и частоты патологических отклонений показателей тромбоцитарного звена гемостаза. Если у больных с рефрактерной анемией значения были снижены в 41% случаев из 88 выполненных исследований, то у больных рефрактерной анемией с переходом в острый лейкоз — в 60% из 55 ($P < 0,05$).

Больные с рефрактерной цитопенией в целом имели те же нарушения в системе гемостаза, что и больные с рефрактерной анемией и увеличением бластов, но они были менее выраженным (табл. 1 и 2).

Для определения относительного значе-

ния изменений тех или иных показателей гемостатических свойств тромбоцитов в развитии геморрагических проявлений при миелодиспластическом синдроме был проведен сравнительный анализ частоты и степени отклонений в этих тестах у больных с наличием кровоточивости (20 чел.) и без нее (10). Среди геморрагических проявлений преобладали петехии и экхимозы на кожных покровах, в том числе в местах инъекций; у отдельных больных отмечались кровотечения из слизистых полости рта, носа, мочевого пузыря, матки. При возникновении геморрагического диатеза отклонения всех исследуемых показателей становились более частыми и выраженным, у большинства больных прежде всего снижалась величина первичной и вторичной агрегации с адреналином, АДФ и единственной волны агрегации с коллагеном (рис. 2). Нарушение тромбоцитарной агрегации, по данным агрегаторограммы, в целом наблюдалось в 44,9% исследований у больных с геморрагиями и только в 11,5% — у больных без них ($P < 0,001$). Ряд показателей гемостатической активности тромбоцитов изменялся еще до возникновения геморрагических проявлений и до развития тромбоцитопении (распластывания кровяных пластинок и их адгезивно-агрегационные реакции при контакте с поверхностью стекла, агрегация с адреналином, коагуляционная активность). Следовательно, отмеченные отклонения могут до определенной степени компенсироваться за счет регуляторных механизмов, но, очевидно, создают тот неблагоприятный фон, который потенциально предрасполагает к развитию клинически выраженных нарушений процесса гемостаза. Вероятно, в декомпенсации и появлении геморрагий играют роль не только усиление степени отклонения, но и суммация различных видов функциональной недостаточности тромбоцитов. И действительно, если у больных без геморрагических проявлений нарушения были установлены только в 27,4% случаев из числа всех проведенных исследований различных показателей тромбоцитарного звена гемостаза, то у больных с кровоточивостью — в 46,7% ($P < 0,02$). Обращает на себя внимание, что у больных этих же подгрупп в выполненных коагуляционных тестах частота снижения гемостатического потенциала отмечалась соответственно в 23,6% и 27,2% случаев, то есть при возникновении геморрагического диатеза частота изменений в коагуляционных показателях увеличилась только на 3,6%.

Анализ полученных данных показал также, что нарушения отдельных функциональных свойств тромбоцитов неодинаково влияют на развитие геморрагий, поскольку отклонения величин разных показателей у больных с кровоточивостью и без нее различаются по степени изменения, частоте, времени возникновения в течение прогрессиро-

вания основного процесса. С целью определения у каждого больного значений всей совокупности отклонений, способных вызвать геморрагию, используют балльную оценку результатов [6]. К ней обращаются при проведении комплексных исследований с учетом распространенности изменений и значимости отдельных дефектов. Число баллов, даваемое каждому измененному показателю, рассчитано нами по результатам анализа динамики отклонений как частоты, так и абсолютных средних величин показателей тромбоцитарного гемостаза при переходе от компенсированных изменений к клинически выраженным нарушениям в системе гемостаза (рис. 2). В результате такой оценки было установлено, что в группе больных без геморрагий совокупность отклонений в тестах тромбоцитарного звена гемостаза составила $8,0 \pm 1,9$ балла, в то время, как у больных с наличием кровоточивости I степени — $21,7 \pm 2,9$ балла, а у 2 больных с геморрагическими проявлениями II степени эта оценка дала 47 и 49 баллов.

Таким образом, исследование тромбоцитарного звена гемостаза при миелодиспластическом синдроме показало, что нарушения функциональных свойств тромбоцитов

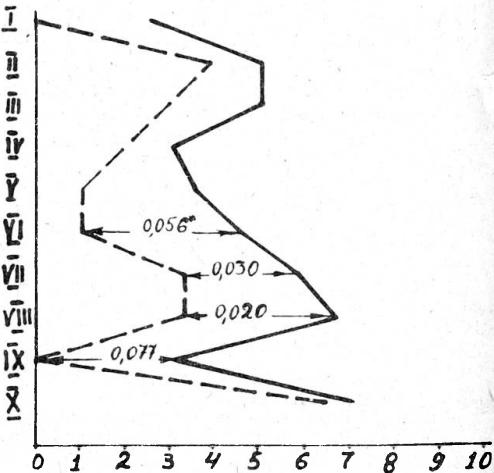


Рис. 2. Частота изменений показателей тромбоцитарного звена гемостаза у больных с геморрагическими проявлениями (сплошная линия) и без них (пунктирная линия).

Ось абсцисс: частота отклонений на 10 больных. Ось ординат: I — число тромбоцитов в венозной крови (4 балла), II — адгезивно-агрегационная активность тромбоцитов (2 балла), III — доступность фактора 3 (7 баллов), IV — содержание фактора 3 (1 балл), V — первая волна агрегации с АДФ (6 баллов), VI — вторая волна агрегации с АДФ (10 баллов), VII — первая волна агрегации с адреналином (5 баллов), VIII — вторая волна агрегации с адреналином (9 баллов), IX — агрегация с коллагеном (8 баллов), X — сумма распластанных форм тромбоцитов (3 балла). * P — уровень значимости различий при сравнении частот изменения признаков у больных рассматриваемых групп.

как по степени, так и по частоте их возникновения оказались более выраженными и закономерными, чем количественные изменения. Снижение активности кровяных пластинок отмечалось уже при начальных проявлениях миелодиспазии и особенно прогрессировало в группе больных с рефрактерной анемией и увеличением бластов. На фоне снижения общих показателей, свидетельствовавших о неполноценности тромбоцитарного звена, были выявлены нарушение секреторной активности тромбоцитов, мембранные дефекты, приводящие к недостаточности первичной агрегации и к снижению доступности фактора 3, нарушение процессов, связанных с сократительной системой тромбоцитов — распластывание и ретракция сгустка крови. Из применяемого комплекса лабораторных тестов можно выделить показатели, которые изменялись при начальных формах миелодиспазического синдрома: нарушение процессов распластывания и ретракции кровяных пластинок, недостаточность доступности фактора 3. Для развития кровоточивости имеют значение увеличение степени нарушений различных функциональных свойств кровяных пластинок и нарастание числа этих расстройств.

Исследование функциональной активности тромбоцитов должно использоваться в комплексе с другими ранними диагностическими критериями миелодиспазического

синдрома. При выявлении патологических отклонений нужно рекомендовать исключение лекарств, отрицательно влияющих на гемостатическую функцию тромбоцитов, что может быть одним из первых профилактических мероприятий, направленных на предотвращение развития кровоточивости; к числу последних можно отнести фитотерапию, повышающую функциональные свойства этих клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдушишвили Р. Г., Зедгенидзе А. Г., Чинчадзе Ц. В., Чаквадзе Л. В. // Гематол. и трансфузiol. — 1984. — № 10. — С. 24—28.
2. Токарев Ю. Н., Соболева С. С., Цветаева Н. В. и др. // Гематол. и трансфузiol. — 1984. — № 10. — С. 12—16.
3. Шитикова А. С. // Лабор. дело. — 1981. — № 8. — С. 451—454.
4. Шитикова А. С. // Основы диагностики тромбоцитопатических синдромов. — Автореф. докт. дисс. — Л., 1984.
5. Bennett J. M., Catovsky D., Daniel M. F. // Brit. J. Haematol. — 1982. — Vol. 51. — P. 189—199.
6. Kobayashi N., Maskawa T., Takada M. et al. // In: Disseminated intravascular coagulation. Basel et al., 1983. — P. 265—275.
7. Pamphilon D. H., Aparico S. R., Roberts B. E. et al. // Scand. J. Haematol. — 1984. — Vol. 33. — P. 486—491.
8. Tricot G., Vlietinck P., Boogaerts M. A. // Brit. J. Haematol. — 1985. — Vol. 60. — P. 19—32.

Поступила 10.10.88.

УДК 616.24—002.3—085.28—06:616.61—073.916

β_2 -МИКРОГЛОБУЛИН В ДИАГНОСТИКЕ НЕФРОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ АМИНОГЛИКОЗИДОВ

B. B. Трусов, M. A. Филимонов

Кафедра внутренних болезней № 1 (зав.— проф. В. В. Трусов)
Ижевского ордена Дружбы народов медицинского института

Широкое внедрение в клиническую практику антибиотиков группы аминогликозидов обусловливает необходимость адекватного динамического контроля за функциональным состоянием почек в плане раннего выявления их возможного нефротоксического действия. По данным литературы [1, 3, 4], частота поражения почек на фоне лечения гликозидами колеблется от 5 до 35%.

Для нефротоксического действия аминогликозидов наиболее характерно поражение канальцев почек, сопровождающееся повышением концентрации в моче ряда ферментов и белков [2, 5]. Повышение уровня протеинурии свыше 50 мг/л способствует резкому снижению скорости гломерулярной фильтрации с последующим развитием в ряде случаев острой почечной недостаточности [4]. Увеличение мочевой экскреции β_2 -микроглобулина при нормаль-

ном содержании его в крови рассматривается как избирательное поражение тубулярного отдела нефrona.

Настоящая работа посвящена оценке клинической ценности динамического радиоиммунологического определения уровня β_2 -микроглобулина в крови и моче у больных, леченных антибиотиками группы аминогликозидов. Под наблюдением находилось 75 больных (46 мужчин и 29 женщин) в возрасте от 23 до 57 лет, получавших по поводу затяжной пневмонии продолжительные курсы антибиотикотерапии (гентамицин, канамицин, мономицин, неомицин). У 16 (21,3%) больных течение основного заболевания осложнилось развитием абсцессов. У всех обследованных проводили тщательное клинико-инструментальное изучение состояния ренальных функций, включающее изотопную ренографию со ^{131}I -гиппуроном, радиоиммуноло-