

7—9-дневных тромбах требуется более интенсивное лечение и введение препарата не одно- или двукратное, а в течение 5—6 дней. По данным Квана (25), перспективно в этом отношении введение веществ, способных вызвать некоторую денатурацию фибрина. К числу таких веществ относятся некоторые производные мочевины. Денатурированные сгустки более легко лизируются при действии фибринолизина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тромболитическая терапия препаратами активного фермента фибринолизина, вводимого в кровеносное русло совместно с гепарином, с последующим введением прямых и непрямых антикоагулянтов находит все большее число сторонников и, вероятно, в ближайшие годы поможет значительно снизить летальность от тромбоэмбических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреенко Г. В. Успехи совр. биологии. 1960, 3.—2. Кудряшов Б. А., Андреенко Г. В., Базазьян Г. Г., Калишевская Т. М., Пасторова В. Е., Сытина Н. П., Улитина П. Д. Клин. мед. 1961, 3.—3. Кудряшов Б. А., Андреенко Г. В., Калишевская Т. М. Пробл. гемат. и перелив. крови. 1964, 4.—4. Кудряшов Б. А., Калишевская Т. М. Бюлл. эксп. биол. и мед. 1963, 9.—5. Кудряшов Б. А., Мясников А. Л., Чазов Е. И., Андреенко Г. В. Кардиология. 1964, 1.—6. Кушелевский Б. П. Очерки по антикоагулянтной терапии. Медгиз, М., 1958.—7. Плотникова Н. Е. Успехи биологической химии. 1958, 3.—8. Смоленский В. С. Сб. Атеросклероз и инфаркт миокарда. Медгиз, М., 1959.—9. Чазов Е. И., Андреенко Г. В. Кардиология, 1962, 4.—10. Юдин С. С. La transfusion du sang de cadavre. Presse méd. 1936, 68, 44.—11. Шамов В. Н. Lancet. 1937, 2, 306.—12. Ambrus C. M., Back N., Ambrus J. Z. Pharmacologist. 1959, 1, 57.—13. Ambrus J. Z., Ambrus C. M., Back N., Sokal J. E., George Z., Ann N. J. Acad. Sci. 1957, 68, 1, 97.—14. Astrup T. Acta Physiol. Scand. 1942, 4, 45.—15. Astrup T. Transact. conf. of Princeton, 1960, 18—21, 217.—16. Carroll B. J. Angiology. 1959, 10, 308—310.—17. Celander D. R., Juest M. M. Am. J. Cardiol. 1960, 6, 2, 409—419.—18. Chakravarty A. J. Indian Med. Assoc. 1961, 36, 11, 523—525.—19. Cliffton E. E., Ann N. J. Acad. Sci. 1957, 68, 1, 209; Angiology 1959, 10, 224; JAMA. 1961, 175, 302.—20. Coon W. W., Duff J. F. J. Lab. Clin. Med. 1958, 51, 381.—21. Deutsch E. Schweiz. Med. Wochenschr. 1960, 44, 1250.—22. Ikkala E. Ann. med. internal. fennial. 1962, 51, 4, 235—247.—23. Innegfield J., Angrist A., Schwartz A. JAMA. 1953, 152, 597.—24. Koller F. Amer. J. Cardiology. 1960, v. 6, 2, 351.—25. Kwan H. C. Transact. conf. of Princeton. 1960, 18—21, 30.—26. Zaki K. Scient. Amer. 1962, 206, 3, 59—66.—27. Menenghini. Arch. E. Maraglino pathol. e. Clin. 1958, 14, 1, 69—74.—28. Moser K. Transact. conf. of Princeton. 1960, 18—21, 305; Circulation. 1960, 21, 337.—29. Mc Nicol G. P., Jale S. B., Douglas A. S. Brit. Med. J. 1963, 5335, 909.—30. Ploug J., Kjeldgaard N. O. Biochem. biophys. acta. 1957, 24, 282.—31. Sawyer W. D., Alkjaersig N., Fletcher A. P., Sherry S. Thromb. et haemor. diat. 1963, V. 149.—32. Sogouris J. T., Inmann J. K., Mc Call K. M. Amer. J. Cardiol. 1960, 6, 406.—33. Sherry Sol., Fletcher A. P., Alkjaersig N. Physiol. Rev. 1959, 39, 343.—34. Stamm H. Einführung in die Klinik der Fibrinolyse. 1962. Basel, New-York.—35. Tillet W. S., Johnson A. J., Mc Cartly W. P. J. Clin. Invest. 1955, 34, 169.—36. Williams J. Brit. J. Exp. Pathol. 1951, 32, 530.

Поступила 20 июля 1964 г.

КОАГУЛЯЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ КРОВИ В КЛИНИКЕ КОРОНАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ

(Сообщение второе)

Acc. С. И. Чижевская

Первая кафедра терапии (зав.—проф. Л. М. Рахлин) Казанского ГИДУВа им. В. И. Ленина

В предыдущем сообщении (1961) были подведены итоги наших наблюдений над изменением так называемых прокоагулянты факторов крови у больных коронарной недостаточностью под влиянием антикоагулянтной терапии.

По Б. А. Кудряшову, свертывающие и антисвертывающие механизмы рассматриваются как две нераздельно взаимосвязанные части общей свертывающей системы крови.

Д. М. Зубаиров показал, что в крови непрерывно происходит активация и сочетающаяся с ней инактивация факторов свертывания, обеспечивающая стационарное состояние в коагуляционной системе. Широко распространенный в клинике тест спределения «протромбинового времени» отражает активность всего протромбинового комплекса в целом (протромбина, факторов V, VII и гепариноподобных веществ). Антикоагулянтная терапия отражается на активности тромботропина, факторов IX, X сильнее, чем на самом протромбине. Отсюда понятно, что для контроля антикоагулянтной терапии недостаточно определение только «протромбинового времени».

Количественное и качественное изменение каждого из факторов свертывающей и антисвертывающей системы крови способно привести к появлению соответственно геморрагического диатеза или тромбоза. В последнее время появились указания, что повышенная свертываемость при различных состояниях организма может быть связана и со снижением активности антикоагулянтной системы.

Тolerантность плазмы к гепарину определяет способность свертывающей системы крови противодействовать введенному извне гепарину.

В настоящее время установлено (Аstrup, Вольфсон, Голованова и др.), что в здоровом организме существует строгое равновесие 2 чрезвычайно лабильных систем: образование сгустка фибрин и его растворение. Важнейшим фактором фибринолитической системы является фермент — фибринолизин, растворяющий фибриновый сгусток. В норме в крови содержится неактивный предшественник — профибринолизин, который активизируется киназами, находящимися в тканях (в матке, легких, поджелудочной железе). Наряду с активаторами в крови содержатся вещества, угнетающие действие фибринокиназ и фибринолизина. В нормальных условиях активность фибринолизина зависит от соотношения его активатора и ингибиторов. При нарушении соотношения между тромбообразующей и фибринолитической системой, в частности при повышении активности фибринолитической системы, появляются геморрагии, при ослаблении функции фибринолитической системы возникает склонность к тромбообразованиям. По данным М. С. Мачабели, фибринолизины, активирующиеся при мацерации мертвого плода, преждевременной отслойке плаценты, при токсикозе беременных, приводят к тяжелым кровотечениям во время родов. Автор отмечает, что при фибринолитических кровотечениях полезно ввести в кровь фибриноген, уровень которого значительно снижается в результате фибринолиза.

При лечении больных атеросклерозом с явлениями коронарной недостаточности антикоагулянтами применялись следующие тесты в динамике: определение протромбина, гепаринового времени по Абросимову, толерантности плазмы к гепарину, тромбопластической активности по Кудряшову, фибринолитической активности. Последняя определялась по времени растворения сгустка эуглобулиновой фракции плазмы, которая содержит фибринолизин (Ковалский и сотрудники). У здоровых людей время лизиса сгустка 210—221 мин. Ускорение растворения сгустка свидетельствует о повышении фибринолитической активности крови, замедление — о ее снижении.

Нами были применены данные тесты у 50 больных в возрасте от 47 до 70 лет. Из них 22 были с инфарктом миокарда, 28 — с атеросклерозом аорты и ангиогенным кардиосклерозом, 11 из них — со стенокардией, 8 — с тромбозом мозговых, почечных сосудов, с флегматитами конечностей, остальные — без тромбозмоболических осложнений.

У больных инфарктом миокарда (1 гр.) исследования проводились в различные сроки заболевания (на 2—3—4—10-й дни и позднее). При исследовании гепаринового времени по Абросимову почти у половины больных (у 9) оно было укорочено, колеблясь от 38 до 47 сек вместо 50—60 сек в норме, у 10 больных гепариновое время было нормальным, у 3 — удлинено до 69 сек, совпадая с некоторым понижением уровня протромбина (до 96%). Так, у больной М. на 3-й день инфаркта содержание протромбина — 96%, гепариновое время 69 сек. Однако гепариновое время изменилось не строго параллельно протромбину. Так, у больного Я. на 2-й день заболевания при содержании протромбина 96% гепариновое время — 39 сек. Толерантность плазмы к гепарину более чем у половины (у 14) больных данной группы была повышена, у остальных — нормальная. У некоторых больных, особенно в первые дни заболевания, толерантность к гепарину была резко повышена, т. е. время свертывания плазмы сокращалось в 1,5—2 раза по сравнению с нормой.

Фибринолитическая активность крови у 18 чел. (из 22) была снижена, т. е. время лизиса сгустка было удлинено до 6—9 часов и более при норме 3,5—4 часа. Снижение фибринолитической активности, как правило, совпадало с повышением содержания фибриногена. Однако при сопоставлении активности фибринолиза с содержанием фибриногена в плазме строгого параллелизма выявить не удалось. Так, у больного Т. на 3-й день инфаркта содержание фибриногена — 0,98%, фибринолитическая активность при этом — 6 час., а у больной М. на 3-й день заболевания фибриноген — 0,68%, фибринолитическая активность — 9 часов.

Иногда при нормальном или умеренно повышенном содержании фибриногена фибринолитическая активность была значительно снижена. Наиболее резкое снижение фибринолитической активности отмечалось в первые (2—5) дни заболевания. При благоприятном течении инфаркта миокарда фибринолитическая активность постепенно повышалась, достигая нормы на 14—20-й день. При тяжелой клинической картине заболевания особенно характерно сочетание высокого содержания фибриногена с глубоким снижением фибринолитической активности.

Фибриноген у 20 больных (из 22) был повышен в той или иной степени, достигая у некоторых до 0,98—1,1%.

Тромбопластическая активность крови более чем у половины больных была повышена, достигая иногда 110—120% (при норме 100%). Однако повышение тромбопластической активности не всегда совпадало с повышенной толерантностью к гепарину. У больных со стенокардией во время болевых приступов наблюдалось снижение фибринолитической активности и повышение толерантности плазмы к гепарину. Содержание фибриногена при этом не отличалось от нормы или было несколько повышенным (до 0,55%). При повторном исследовании на протяжении 2—3 дней после прекращения приступов данные факторы нормализовались. Снижение фибринолитической активности и повышение толерантности к гепарину в период болевых приступов стенокардии нельзя связать только с болевым фактором, т. к. при других болевых синдромах в клинике внутренних болезней (при язвенной болезни, холецистите и др.), как показали наблюдения нашей клиники (З. Х. Валеева), колебания их не выходили за пределы нормы.

В группе больных с тромбозами (мозговых, почечных сосудов) и тромбофлебитами конечностей наиболее отчетливо выступало снижение фибринолитической активности крови (у 5 больных из 8). Содержание фибриногена более чем у половины больных не отличалось от нормы.

Толерантность плазмы к гепарину у 6 больных из 8 была повышена. Так, у больной О. с тромбофлебитом нижних конечностей, возникшим через 2,5 месяца после перенесенной операции, фибринолитическая активность была еще резко снижена — лизис сгустка наступил через 6 час. вместо 3,5—4 час. в норме, толерантность к гепарину при этом была несколько повышена, протромбин — в пределах нормы.

Таким образом, из всех тестов, применяемых нами на повышенную способность крови к коагуляции, у данной группы больных наиболее отчетливо проявлялись понижение фибринолитической активности и повышение толерантности плазмы к гепарину.

При лечении антикоагулянтами (дикумарин, пелентан) в первые дни особенно отчетливо снижалась концентрация протромбина и тромбопластическая активность крови, иногда более резко, чем протромбин. Так, у больной С. (тромбофлебит нижних конечностей) при лечении пелентаном содержание протромбина — 36%, тромбопластическая активность при этом — 24%.

Антикоагулянты, влияющие на протромбиновый комплекс, вызывали снижение толерантности к гепарину позднее — на высоте их действия. Так, у больного К. с инфарктом миокарда при лечении пелентаном в течение 11 дней протромбин был снижен до 45%, тромбопластическая активность — до 52%, толерантность к гепарину оставалась при этом довольно высокой — плазма свертывалась через 9 мин.

Содержание фибриногена и фибринолитическая активность нормализовались также в более поздние сроки. Нормализацию этих звеньев коагуляционной системы можно скорее связать с улучшением состояния организма, чем с действием антикоагулянтов.

Под нашим наблюдением находилась больная К., 58 лет, с флебитом нижних конечностей, с явлениями гематурии в связи с амбулаторным лечением антикоагулянтами без достаточного контроля их действия. При поступлении в клинику показатели тестов были следующими: протромбин — 30%, гепариновое время — 3 мин 20 сек, тромбопластическая активность — 25%, фибриноген — 0,41%.

Наши наблюдения свидетельствуют о том, что при оценке состояния свертывающей и антисвертывающей системы крови, а также при контроле действия антикоагулянтов необходимо опираться в каждом отдельном случае на показания нескольких тестов. Определение только уровня протромбина недостаточно.

ВЫВОДЫ

1. Отчетливое снижение фибринолитической активности крови с одновременным повышением толерантности плазмы к гепарину и содержания фибриногена характерно для больных инфарктом миокарда при тяжелой клинической картине заболевания.

2. У больных стенокардией во время болевых приступов отмечается снижение фибринолитической активности крови, повышение толерантности к гепарину, но не в такой степени, как у больных инфарктом миокарда. При других болевых синдромах в клинике внутренних болезней (при язвенной болезни, холецистите и др.) подобная реакция не выступает.

3. Антикоагулянтная терапия дикумарином, фенилином вызывала быстрое и резкое снижение протромбина и тромболептической активности в первые же дни лечения. Толерантность к гепарину оказалась более стойкой.

Содержание фибриногена и фибринолитическая активность мало изменялись от введения антикоагулянтов этой группы и нормализовались в более поздние сроки, когда другие показатели свертывающей системы были уже в пределах нормы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абросимов Н. З. Лаб. дело, 1957, 5.—2. Егоров П. И. и Панченко В. М. Тер. арх., 1961, 3.—3. Зубаиров Д. М. Вопр. мед. химии, 1962, т. VIII, вып. 2.—4. Мачабели М. С. Тер. арх., 1961, 2.—5. Чижевская С. И. Казанский мед. ж., 1961, 2.

Поступила 24 октября 1963 г.

КОАГУЛОПАТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕ ТРОМБОЦИТЕМИЮ

Проф. М. С. Мачабели

Отделение экспериментальной и клинической коагулологии (зав. — доктор мед. наук М. С. Мачабели) Института экспериментальной и клинической хирургии и гематологии АМН СССР (Тбилиси)

Гемостатическая картина при тромбоцитемиях отличается пестротой (М. С. Мачабели, 1961, 1962; И. А. Кассирский, 1962; Ю. И. Лорие, И. В. Фриновская, 1962, 1963; Ларье с сотр., 1955; Слейт с сотр., 1956; Слейт, 1957; Маршаль с сотр., 1957; Арлотти с сотр., 1957; Бунамо, 1957; Сулье с сотр., 1957; Фретланд, 1960). По этому поводу Вассерман и другие (1958) пишут, что диссонанс в результатах удивляет, но его нельзя объяснить только техническими различиями.

Нами и нашими сотрудниками постоянно обследуются больные с различными заболеваниями, в числе которых встречаются эритремия, хронический миелолейкоз, в частности остеосклеротическая форма, хронический лимфолейкоз, лимфогранулематоз, рак различной локализации, метастатический диссеминированный карциноматоз костного мозга, спленомегалия, состояние после спленэктомии, а также после кровопотери. Нас заинтересовали 35 человек, у которых заболевание сопровождалось тромбоцитемией до 2 000 000.

По клиническим признакам больные с тромбоцитемией были разделены на четыре группы: 1) без клинических нарушений гемостатического процесса, без кровотечений и тромбозов, 2) с тромботическими явлениями, 3) с геморрагическими явлениями, 4) с тромботическими и геморрагическими явлениями одновременно. Принадлежность больных к одной и той же группе была непостоянной. В зависимости от динамики заболевания, клинических признаков и данных коагулограммы один и тот же больной может быть отнесен сначала к одной группе, затем к другой. Каждая группа характеризуется типичными коагулопатическими синдромами с преувеличенным поражением одного звена гемостатической системы и закономерными нарушениями в других.

Для оценки основной функциональной способности тромбоцитов, их тромболептической активности наиболее показательны тест потребления протромбина и тест генерации тромбопластина (ТГТ). Но при тромбоцитемии потребление протромбина неизменно нормально. Самым ценным показателем, способным выявить поражение тромбоцитарного аппарата при этом заболевании, оказался ТГТ, его основной вариант (тромбопластиновая смесь составлена из ингредиентов крови пациента и субстрата плазмы донора) или вариант, когда в тромбопластиновую смесь включены только пластиинки больного. Результаты обследования представлены ниже.

1. Тромбоцитемия без тромбозов и кровотечений

У большинства таких больных гемостаз по всем fazam и факторам в основном нормален. Только ретракция кажется усиленной и ускоренной, что обусловлено хрупкостью легко крошащегося сгустка, не удерживающего сыворотку. Время ре-кальцификации и толуидин-тромбиновое время укорочены, а толерантность плазмы к гепарину повышена. Тромботест у некоторых больных указывает на гиперкоагуляцию. Уровень фибриногена устойчив в пределах нормы. Тест на фибриноген Б (криопрофибрин) отрицателен.