

снижена у большинства, лишь у 7 она была в пределах нормальных цифр (для лечения специально отбирались больные с низкой фибринолитической активностью).

Лечение йодом большинство больных переносили хорошо, лишь у 7 наблюдались небольшие явления йодизма в виде катаральных явлений в зеве, у 2 появились боли в животе, у одного — резкая головная боль.

Под влиянием терапии йодом состояние большинства больных значительно улучшилось: уменьшилась частота приступов стенокардии, головокружения, уменьшились явления перемежающейся хромоты.

В биохимических показателях свертывания крови произошли изменения в благоприятную сторону. Время рекальцификации значительно и достоверно удлинилось; наблюдалось и достоверное снижение уровня протромбина крови. Лишь у 12 человек уровень его был выше 100%. У 33 из 40 произошла значительная и достоверная активация фибринолиза. В других показателях системы свертывания крови существенных изменений не наблюдалось.

Таким образом, при лечении больных атеросклерозом большими дозами н. к. в течение не менее четырех недель, а также при назначении терапии настоек йода можно рассчитывать на активацию антисвертывающей системы крови (активация фибринолиза при даче обоих средств и повышение уровня гепарина при даче н. к.) и снижении активности одного из прокоагулянтов крови (протромбина). Кроме того, под влиянием йода удлиняется время рекальцификации.

Необходимо иметь в виду, что внутривенное введение аскорбиновой кислоты может вызывать увеличение уровня фибриногена крови, а у некоторых больных наблюдается тенденция к повышению толерантности крови к гепарину и укорочению времени рекальцификации. Поэтому при назначении больным атеросклерозом этого препарата на длительное время нужно следить за состоянием свертывающей системы крови.

Повышаются уровни протромбина и фибриногена после приема метионина (по 3,0 в день). Поэтому вопрос о целесообразности его назначения больным атеросклерозом должен быть еще обсужден. Может быть, имеет смысл комбинирование его с другими препаратами (н. к., йод), активирующими состояние антисвертывающей системы крови.

Все исследованные нами лекарственные средства, применяемые для лечения больных атеросклерозом, оказались в том или ином направлении активными в смысле изменения показателей свертывающей системы крови. По нашему мнению, необходимо изучение действия на свертывание крови всех лекарственных веществ, применяемых для лечения больных атеросклерозом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Степанова М. П. Тер. арх. 1962, 7. — 2. Шершевский М. Г. Кардиология. 1963, 1. — 3. Astrup T. Lancet. 1956, 2. — 4. Müller O. Deutsch. Med. Wochenschr. 1904, S. 1751.

Поступила 23 сентября 1963 г.

ИЗМЕНЕНИЕ КОАГУЛЯЦИИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОД ДЕЙСТВИЕМ КРОВОПУСКАНИЯ

А. Ф. Мельников

Кафедра госпитальной терапии (зав. — проф. А. И. Германов) Куйбышевского
медицинского института

Кровопускание занимает определенное место среди современных лечебных мероприятий. Наиболее часто оно производится у больных гипертонической болезнью, особенно когда заболевание осложняется недостаточностью кровообращения и частыми гипертоническими кризами.

Однако ряд авторов указывает на тяжелые последствия кровопускания. Г. Ф. Ланг возражал против кровопускания у больных с выраженными атеросклеротическими изменениями сосудов головного мозга, т. к. при этом может возникнуть нарушение мозгового кровообращения. По наблюдениям М. С. Маргулиса, С. А. Голубева, обильные кровопотери даже у гипертоников ведут в некоторых случаях к гемиплегиям. Нарушение мозгового кровообращения вследствие длительного кровотечения описал Н. К. Боголепов.

Р. А. Дымшиц, С. А. Голубев, М. Б. Поташиков стечают, что у больных с острым нарушением коронарного или мозгового кровообращения кровопускание посредством венепункции нередко вызывает ухудшение состояния или даже влечет летальный исход. Причиной этого явления Р. А. Дымшиц справедливо считает повышение свертываемости крови, наступающее в результате кровопускания.

Ускорение коагуляции крови у животных после острых кровопотерь описали А. И. Ермоленко, Н. Н. Попова, Г. А. Ионкин, Н. С. Джавадян, Д. М. Зубайров и др.

Повышение свертываемости крови у животных под влиянием кровопотерь достигает в ряде случаев такой степени, что ведет к прижизненному тромбозу кровеносных сосудов и полостей сердца (Г. А. Ионкин, Н. Н. Попова, Д. М. Зубайров).

Повышение свертываемости крови у кроликов при острых кровопотерях, по данным Д. М. Зубайрова, сопровождается увеличением адгезивной способности тромбоцитов, появлением в крови активного тромбина и уменьшением активности анти-тромбина-II. Автор полагает, что активирующим фактором в механизме повышения свертываемости крови может быть тканевый тромбопластин либо уменьшение противосвертывающих факторов.

Наблюдения, касающиеся изучения влияния кровопускания на свертывание крови у людей, немногочисленны, а результаты исследований противоречивы. М. М. Абдуллаев, изучавший свертывание крови у доноров, обнаружил у них после кровопускания укорочение времени свертывания крови и времени рекальцификации. Почти у всех доноров наблюдалось повышение протромбина, тромбоцитов; потребление протромбина при этом повышалось.

С. А. Колесников, Е. П. Степанян при митральной комиссуротомии, осложненной массивной кровопотерей, также отметили снижение протромбина. Наряду с этим авторы выявили снижение фибриногена, замедление свертывания крови и повышение фибринолитической активности.

На основании своих исследований Е. П. Степанян, Е. М. Смирнская установили, что массивные кровопотери при хирургических операциях могут способствовать возникновению тромбов вследствие последующего значительного повышения отдельных факторов свертывающей системы крови.

Из представленного обзора литературы видно, что большинство исследователей изучало действие кровопускания на свертывающую систему крови на животных.

Нами исследовалось действие кровопускания на функциональное состояние свертывающей системы крови у 42 больных гипертонической болезнью со II и III ст. Кровопускание (в количестве 200—500 мл) производилось из локтевой вены силиконизированной иглой при АД свыше 200/100. Проводилось определение времени свертывания крови, времени рекальцификации, толерантности плазмы к гепарину протромбина двухступенчатым методом, Ас-глобулина, проконвертина, протромбинового индекса, тромбопластиновой активности, антитромбиновой активности и фибринолитической активности эуглобулиновым методом.

У 38 больных указанные тесты определялись до кровопускания и в конце кровопускания. У 11 больных коагулограмма, исключая исследование проконвертина и Ас-глобулина, изучалась через 1 час после кровопускания. Время свертывания крови, время рекальцификации, толерантность плазмы к гепарину, протромбиновый индекс и фибринолитическая активность исследовались у этих больных также через 24 часа. Определение фибриногена весовым способом проведено в динамике у 11 больных. Результаты этих исследований обработаны статистически и представлены в таблице (см. стр. 30).

Время свертывания крови после кровопускания укорачивается.

Кровопускание вызывает укорочение времени рекальцификации, оно остается укороченным и через 1 час после кровопускания, а через сутки оно приближается к исходным данным.

Под влиянием кровопускания повышается потребление протромбина, что свидетельствует о повышении тромбопластиновой активности. Однако через 1 час тромбопластиновая активность имеет тенденцию к снижению по сравнению с первоначальным уровнем.

Укорочение времени свертывания крови, времени рекальцификации и в особенности повышение толерантности плазмы к гепарину свидетельствуют о значительном ускорении коагуляции крови, которое наступает у больных гипертонической болезнью под влиянием кровопускания. При этом наиболее показательным тестом, определяющим состояние коагуляции, является толерантность плазмы к гепарину. Время свертывания цельной крови и протромбиновый индекс не всегда отражают имеющиеся нарушения в свертывающей системе крови.

Что же лежит в основе ускорения процессов свертывания крови при кровопускании?

Наши исследования показали, что, несмотря на значительное ускорение коагуляции вследствие кровопускания, содержание Ас-глобулина и проконвертина не изменяется, а содержание протромбина и фибриногена при этом даже уменьшается. Поэтому нет оснований рассматривать причину ускорения свертываемости крови при кровопускании с позиции повышения указанных факторов свертывания крови. Повы-

Влияние кровопускания на свертывающую систему крови у больных гипертонической болезнью

Тесты	Статистические показатели	До кровопускания	После кровопускания	Через 1 час	Через 24 часа
Время свертывания крови в мин	$\begin{matrix} M \\ \pm m \\ p \end{matrix}$	6,6	$\begin{matrix} 5,2 \\ 0,15 \\ <0,001 \end{matrix}$	$\begin{matrix} 6,7^* \\ 0,34 \\ >0,5 \end{matrix}$	$\begin{matrix} 6,3 \\ 0,30 \\ >0,5 \end{matrix}$
Время рекальцификации в сек	$\begin{matrix} M \\ \pm m \\ p \end{matrix}$	113	$\begin{matrix} 94 \\ 2,3 \\ <0,001 \end{matrix}$	$\begin{matrix} 100 \\ 4,2 \\ <0,01 \end{matrix}$	$\begin{matrix} 112 \\ 7,5 \\ >0,5 \end{matrix}$
Толерантность плазмы к гепарину в мин	$\begin{matrix} M \\ \pm m \\ p \end{matrix}$	4,2	$\begin{matrix} 3,2 \\ 0,13 \\ <0,001 \end{matrix}$	$\begin{matrix} 3,1 \\ 0,29 \\ <0,01 \end{matrix}$	$\begin{matrix} 4,4 \\ 0,27 \\ >0,5 \end{matrix}$
Протромбиновый индекс в %	$\begin{matrix} M \\ \pm m \\ p \end{matrix}$	105	$\begin{matrix} 110 \\ 1,2 \\ <0,001 \end{matrix}$	$\begin{matrix} 107 \\ 1,9 \\ >0,5 \end{matrix}$	$\begin{matrix} 109 \\ 3,3 \\ >0,5 \end{matrix}$
Содержание протромбина в %	$\begin{matrix} M \\ \pm m \\ p \end{matrix}$	114	$\begin{matrix} 113 \\ 1,3 \\ >0,5 \end{matrix}$	$\begin{matrix} 106 \\ 2,5 \\ <0,01 \end{matrix}$	—
Содержание проконвертина в %	$\begin{matrix} M \\ \pm m \\ p \end{matrix}$	107	$\begin{matrix} 107 \\ 1,3 \\ >0,5 \end{matrix}$	—	—
Содержание Асглобулина в %	$\begin{matrix} M \\ \pm m \\ p \end{matrix}$	108	$\begin{matrix} 108 \\ 2,4 \\ >0,5 \end{matrix}$	—	—
Содержание фибриногена в мг%	$\begin{matrix} M \\ \pm m \\ p \end{matrix}$	520	$\begin{matrix} 466 \\ 15 \\ <0,01 \end{matrix}$	$\begin{matrix} 445 \\ 18 \\ <0,01 \end{matrix}$	$\begin{matrix} 432 \\ 20 \\ <0,01 \end{matrix}$
Тромбопластиновая активность в %	$\begin{matrix} M \\ \pm m \\ p \end{matrix}$	56	$\begin{matrix} 67 \\ 2,4 \\ <0,001 \end{matrix}$	$\begin{matrix} 52 \\ 4,7 \\ >0,2 \end{matrix}$	—
Антитромбопластиновая активность в %	$\begin{matrix} M \\ \pm m \\ p \end{matrix}$	137	$\begin{matrix} 113 \\ 4,9 \\ <0,001 \end{matrix}$	$\begin{matrix} 107 \\ 7,9 \\ >0,1 \end{matrix}$	—
Антитромбиновая активность в %	$\begin{matrix} M \\ \pm m \\ p \end{matrix}$	94	$\begin{matrix} 81 \\ 1,7 \\ <0,001 \end{matrix}$	$\begin{matrix} 84 \\ 2,5 \\ <0,01 \end{matrix}$	—
Фибринолитическая активность в мин	$\begin{matrix} M \\ \pm m \\ p \end{matrix}$	300	$\begin{matrix} 375 \\ 22 \\ <0,001 \end{matrix}$	$\begin{matrix} 316 \\ 49 \\ >0,5 \end{matrix}$	$\begin{matrix} 375 \\ 88 \\ >0,1 \end{matrix}$

М — средняя арифметическая величина,

м — средняя ошибка,

р — вероятность различия, которая рассчитывалась по отношению к исходным данным.

шение протромбинового индекса, по-видимому, можно объяснить снижением анти-тромбиновой активности. О влиянии гепариноподобных веществ на протромбиновый индекс указывает М. С. Мачабели.

Работами Д. М. Зубайрова, Г. Аллена, Аструпа показано, что в кровеносном русле постоянно протекают процессы латентного внутрисосудистого свертывания крови с образованием фибрина и его отложением на эндотелии. Укорочение времени свертывания, времени рекальцификации и повышение толерантности плазмы к гепарину указывают, что под влиянием кровопускания интенсивность внутрисосудистого микросвертывания усиливается. В результате этого потребление отдельных факторов свертывания повышается. Не отрицая значения потери белка и фактора разведения крови при кровопускании, вышеуказанные авторы считают, что, по-видимому, основная причина понижения протромбина и фибриногена связана с повышенным их потреблением. Это предположение подтверждается еще тем, что после предварительного введения гепарина, который замедляет процессы свертывания крови, фибриноген снижается в меньшей степени или даже повышается, хотя фактор разведения и потери белка действует в одинаковой мере.

Снижение антитромбопластиновой активности у больных гипертонической болезнью в связи с кровопусканием является, по-видимому, одной из причин повышения активности тромбопластина. Повышение тромбопластиновой активности, обуславливающее в большей мере переход протромбина в тромбин, является одним из пусковых механизмов, вызывающих ускорение коагуляции крови при кровопускании. Отмеченное снижение тромбопластиновой активности через 1 час после кровопускания, вероятно, является компенсаторной реакцией организма в ответ на значительное повышение свертываемости крови.

Таким образом, и повышение тромбопластиновой активности, и снижение анти-тромбиновой активности действуют в одном направлении, т. е. вызывают повышение в крови тромбина. В свою очередь, повышение тромбина в крови ведет к усилению процессов внутрисосудистого свертывания, способствует большому превращению фибриногена в фибрин и уменьшению фибриногена в крови.

Кровопускание у больных гипертонической болезнью наряду с выраженным повышением свертываемости крови сопровождается угнетением фибринолитической активности. Повышенная свертываемость крови, определяемая в основном повышением толерантности плазмы к гепарину, и одновременное угнетение фибринолитической активности рассматриваются Б. А. Кудряшовым и К. Г. Урбанюком как проявление предтромботического состояния организма. Подобное состояние развивается у больных со второй и третьей стадией гипертонической болезни под влиянием кровопускания вследствие угнетения противосвертывающих механизмов.

С целью изыскания мер, предупреждающих наступление предтромботического состояния, нами у 22 больных гипертонической болезнью изучалось действие гепарина на свертывающую систему крови. Результаты исследований показали, что кровопускание и гепарин оказывают на свертывающую систему крови противоположное действие: кровопускание повышает свертывание крови, гепарин ее замедляет; кровопускание вызывает повышение тромбопластиновой активности, гепарин ее понижает; кровопускание сопровождается снижением антитромбопластиновой и антитромбиновой активности, под влиянием гепарина и антиромбопластиновая, и антиромбиновая активность повышается, кровопускание приводит к угнетению фибринолиза, гепарин же стимулирует фибринолитическую активность.

Предварительное введение гепарина перед кровопусканием (гепарин вводился внутримышечно за 1 час до кровопускания в дозе 7500—10000 ед.) предупреждает наступление предтромботического состояния.

Таким образом, с целью предупреждения предтромботического состояния больным гипертонической болезнью перед кровопусканием необходимо вводить гепарин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаев М. М. Probl. гематол. и перелив. крови. 1960, 9. — 2. Боголепов Н. К. Коматозные состояния. Медгиз, М., 1962. — 3. Голубев С. А. Клиника и патогенез артериосклеротического тромбоза сосудов мозга. Автореф. канд. дисс. М., 1948. — 4. Джавадян Н. С. Бюлл. экспер. биол. и мед. 1952, 8, 12. — 5. Дымшиц Р. А. Острая кровопотеря. Челябинск, 1958. — 6. Ермоленко А. И. Материалы к учению о переливании крови. Воронеж, 1933. — 7. Зубайров Д. М. Сб. науч. раб. Казанского мед. ин-та. Казань, 1960, 10; Казанский мед. ж. 1961, 2. В кн.: «Матер. конф. по проблемам физиол. и биохим. свертывания крови и тромбообразования». Тарту, 1961; Вопр. мед. химии. 1962, 2. — 8. Ионкин Г. А. Тез. докл. I Всесоюзной конф. патофизиол. в г. Казани. Медгиз, М., 1950. — 9. Кудряшов Б. А. Probl. гематол. и перелив. крови. 1962, 12. — 10. Ланг Г. Ф. Гиперто-

ническая болезнь. Медгиз, М., 1950. — 11. Мачабели М. С. Система свертывания крови. Тбилиси, АН СССР, 1961. — 12. Маргулис М. С. Клин. мед. 1937, 6. — 13. Попова Н. Н. Изменение свертываемости крови при массивных острых кровопотерях и пептонном шоке. Автореф. канд. дисс., Волгоград, 1950. — 14. Степанян Е. П., Смиренская Е. М. Грудная хирургия, 1962, 1. — 15. Урбанюк К. Г. Тер. арх. 1962, 1. — 16. Astrup T. Wien. Ztschr. inn. Med. 1958, 9.

Поступила 7 июля 1964 г.

НОВЫЕ ДАННЫЕ ОБ ЭРИТРОПОЭТИНАХ И ИХ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Проф. А. Я. Ярошевский

Лаборатория гематологии Института физиологии им. И. П. Павлова АН СССР и кафедра пропедевтики внутренних болезней 1-го Ленинградского медицинского института им. И. П. Павлова (зав. — проф. А. Я. Ярошевский)

За 48 лет, прошедших со времени первых работ Carnot et Deflandre (1906), учение об эритропоэтинах превратилось в один из быстро развивающихся отделов гематологии.

Ряд положений в этой отрасли знаний можно считать более или менее установленным. Сюда относится прежде всего самый факт повышенного образования эритропоэтинов при острой кровопотере и кислородном голодании (подъем на высоту).

Что касается методов изучения и стандартизации эритропоэтинов, то большинство исследователей рекомендовали метод учета включения Fe^{59} в эритроциты мышей и крыс с параллельным изучением числа ретикулоцитов и гематокрита (Gordon a. Weintraub, 1962).

Первостепенное значение для практики имеют вопросы очистки и химической природы эритропоэтинов. Lowy a. Borgsook (1960) получили из плазмы анемизированных кроликов и больных гипопластической анемией с помощью фракционирования этанолом препарат, обладавший высокой эритропоэтической активностью; электрофоретическое изучение этой фракции, названной «LD», показало, что она состоит преимущественно из α_1 и α_2 -глобулинов. Для изоляции эритропоэтинов обычно используют фракционирование на ДЭАЭ-целлюлозе и ионообменных смолах IRC50 и Bio-Rex70 (Goldwasser, 1962) или осаждение этанолом с последующим фракционированием на смоле Sephadex. Удельный вес активной фракции находится в пределах 40—60 тысяч. Что касается образования эритропоэтина, то в литературе в настоящее время обсуждаются вопросы участия в этом почек. Так, автор этой точки зрения Jacobson (1962) считает, что по крайней мере 90% эритропоэтина образуется в почках. Исследования Fischer показали, что в образовании эритропоэтина при перфузии почек растворами кобальта большое значение имеют сульфгидрильные группы. Однако этот автор, а также Waldmann a. Rosse считают, что в образовании эритропоэтинов могут участвовать и экстраренальные факторы.

Заслуживают самого серьезного внимания впервые появившиеся в литературе указания Prentice a. Mirand (1962) о том, что эритроциты могут инактивировать или связывать эритропоэтины.

За последние годы появились исследования, посвященные длительности пребывания в крови введенного в нее извне эритропоэтина. Sholman a. Howard показали, что через 25 минут после внутривенного введения эритропоэтина его активность снижается вдвое, а в последующие 4,5 часа падает до нуля.

Особенно интересным нам представляется указание Hammond a. Ishikawa (1962) о том, что под влиянием переливаний крови эритропоэтин быстро исчезает из плазмы больных с активным костным мозгом (гемолитическая анемия) и очень медленно снижается у больных с аплазией костного мозга. Эти данные отчетливо указывают на значение функционального состояния костного мозга в процессе метаболизма эритропоэтинов.

Что касается механизма воздействия эритропоэтина, то сейчас появились исследования (Fischer, 1962, Hoggson a. Eskuche, 1962), позволяющие предполагать, что наряду с действием на корневые клетки костного мозга возможно и наличие эритропоэтического фактора с еще неизвестной точкой приложения. В соответствии со своими данными Linman a. Pierre (1962) считают, что один вид эритропоэтина регулирует синтез гемоглобина, а другой стимулирует образование эритроцитов.

В литературе начал дискутироваться вопрос о том, не связано ли действие эритропоэтина с уменьшением деструкции эритроцитов. Что касается влияния его на всасывание железа, то исследования последних лет (Mendel) подтвердили прежние