

1. Лаго О. М. Сов. мед. 1962, 10. — 2. Леонов В. А. Тр. Всесоюз. совещ. по микроэлементам. Рига, 1955. Изд. АН Латвийской ССР. Рига, 1956; Изв. АН Белорусской ССР. Серия биологических наук. 1956, 1; Здравоохран. Белоруссии, 1958, 1. — 3. Павлова А. К. Содерж. кобальта и меди в крови у детей здоровых и при анемических состояниях. Автореф. канд. дисс. Минск, 1954. — 4. Приев Н. М. Обмен меди при анемии в детском возрасте. Автореф. канд. дисс. Самарканд, 1952. — 5. Berfenstam R. Acta Paediatrica, v. 41, Suppl. 87, 5—97, 1952.

УДК 616.33—616.151.5

О СОДЕРЖАНИИ ФИБРИНОГЕНА В В ПЛАЗМЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

П. В. Лыс

Вторая кафедра хирургии (зав. — проф. И. И. Кальченко) Киевского института усовершенствования врачей и отделение экспериментальной и клинической коагулологии (зав. — проф. М. С. Мачабели) Института экспериментальной и клинической хирургии и гематологии АМН СССР

Предположение, что в норме в свертывании крови участвуют два вида тромбина — А и В — и соответствующие им два фибриногена, высказал в 1945 г. Лайонс. По его мнению, каждый в отдельности тромбин не может перевести фибриноген в фибрин. Первоначально тромбин А катализирует превращение фибриногена А в фибриноген В, который под влиянием тромбина В превращается в фибрин. Таким образом, Лайонс рассматривает фибриноген В как промежуточную стадию образования фибрина (профибрин).

Позже Каммин и Лайонс (1948) показали, что фибриноген В появляется в крови при наличии в организме очага тканевого некроза или пиогенной инфекции, а также у больных с тромбозами. Прибавление 5 капель 2% спиртового раствора бета-нафтола к 1 мл плазмы этих больных (проба Лайонса) приводило к выпадению осадка (фибриногена В), интенсивность которого оценивалась как +, ++ и ++++. В крови, содержащей фибриноген В, и в нормальной крови, к которой *in vitro* добавлялся фибриноген В, отмечалось образование монетных столбиков из эритроцитов, повышалась адгезивная и агглютинационная способность тромбоцитов. В условиях живого организма фибриноген В разрушает тромбоциты с освобождением тромбокиназы, ведущей к образованию тромбина, под влиянием которого при наличии венозного стаза возможно внутрисосудистое свертывание крови. Наличие фибриногена В в плазме, по мнению этих исследователей, является показанием к назначению антикоагулянтов, которые необходимо применять до тех пор, пока тест на фибриноген В не станет отрицательным.

Филлипс (1948) всегда обнаруживал фибриноген В в плазме больных с тромбозом сосудов мозга, а Грюннинг (1951) — у большинства больных с флеботромбозами, в послеоперационном периоде и при злокачественных новообразованиях. По мнению Грюннинга, тест Лайонса необходимо широко применять в клинической практике с целью диагностики предтромботического состояния, а Мак-Клюр с сотрудниками (1949) считает, что данный тест более ценен для предказания возможности развития тромбозов у послеоперационных больных, чем протромбиновый индекс.

Наряду с работами, указывающими на важное диагностическое значение теста Лайонса, встречаются и противоположные мнения. Ворхис и Пуласки (1949) считают, что под влиянием бета-нафтола выпадает обычный фибриноген при повышенной его концентрации. К такому же заключению пришли Смит с сотрудниками (1951), Райен (1951), Бурген и Бомон (1953). Не имеет диагностического значения тест Лайонса, по мнению Тритти с сотрудниками (1950), Боккети и Лучиферо (1954), Бутто и Мазетто (1954), Серрано (1955), на том основании, что обнаружение фибриногена В у больных не всегда сопровождается тромбозом.

Появившиеся в последние годы сообщения меняют взгляд как на происхождение фибриногена В, так и на его роль в коагуляционном процессе. В 1962 г. Д. М. Зубаров показал, что потеря животным 25% крови ведет к гиперкоагуляции и появлению в крови фибриногена В, хотя общий уровень фибриногена заметно снижается. Автор высказал предположение, что фибриноген В образуется под действием обычного тромбина, а добавление бета-нафтола усиливает его коагуляцию. М. С. Мачабели (1962, 1963) установила, что фибриноген В обнаруживается у больных не только с гиперкоагуляцией, но и при геморрагических диатезах, сопровождающих лейкозы и болезнь

Верльгофа. Годал (1962), М. Г. Гачечиладзе с сотрудниками (1963) также считают, что присутствие фибриногена В в плазме характерно не только для предтромбоза, но и для состояний кровотоочности. П. М. Альперин с сотрудниками (1963) обнаруживали фибриноген В в первые дни развития инфаркта миокарда в сочетании с гиперкоагуляцией, а Р. И. Бокерия (1963) — при экспериментальной холемии и ахолии с гипокоагуляцией.

Учитывая, что при злокачественных новообразованиях часты тромбоэмболические осложнения, а также процессы некроза и распада опухолевой ткани, нами в число тестов гемостатического обследования 74 больных раком желудка включен и тест Лайонса на фибриноген В. Полученные результаты оценивались по интенсивности выпавшего осадка. За положительные результаты принимались те пробы, где под влиянием бета-нафтола образовывался обильный хлопьевидный осадок (+++) либо сгусток. Выпадение небольшого осадка (+, ++) принималось за отрицательный результат, поскольку оно встречалось и у практически здоровых людей. В связи с указаниями в литературе (Ворхис и Пуласки, 1949; Бутто и Мазетто, 1954) о том, что фибриноген В чаще выпадает при низких температурах (+4, +6°С), нами учитывались также данные, полученные при +4°С.

Проведенные исследования показали, что у 58 из 74 больных раком желудка фибриноген В выпал обильно (+++, сгусток). Данное обстоятельство говорит о том, что уровень фибриногена В в плазме больных раком желудка повышен как в ранних, так и в поздних стадиях заболевания (см. таблицу).

Тест Лайонса на фибриноген В в плазме больных раком желудка

Результаты	До операции			12—20-й день после операции	
	II стадия	III стадия	IV стадия	радикальной	нерадикальной
Отрицательный . . .	7	3	6	6	1
+++	12	7	25	10	5
Сгусток	3	3	8	—	6

Чаще всего положительная реакция на фибриноген В наблюдалась в тех случаях, когда концентрация фибриногена в плазме была повышенной. С нашей точки зрения, обильное выпадение фибриногена В у больных с повышенной концентрацией фибриногена указывает на то, что относительное содержание фибриногена В у них также повышено. Однако у значительной части больных концентрация фибриногена не выходила за пределы нормы, а реакция с бета-нафтолом была положительной. Более того, у некоторых больных с гипофибриногемией тест Лайонса указывал на присутствие фибриногена В.

Особенно часто фибриноген В обнаруживался в плазме больных с выраженной гиперкоагуляцией. Тем не менее в ряде наблюдений мы встретились со случаями, когда данные коагулограммы указывали на гипокоагуляцию, а проба на фибриноген В была положительной (фибринолитический синдром, приобретенный дефицит фактора VIII).

Характерные данные получены нами у больных раком желудка после проведенного оперативного лечения (радикального и паллиативного). Из числа радикально оперированных больных выпадение фибриногена В, оцененное как ++, обнаружено у десяти из 16, но ни у одного из них не было выпадения фибриногена В в виде сгустка. В то же время из 12 человек после паллиативных операций фибриноген В обнаружен у 11, из них у шести выпал в виде сгустка, несмотря на то, что уровень обычного фибриногена у этих больных был чаще нормальным. Это указывает, что в неудалимой опухоли происходят процессы некроза и распада, приводящие к обильному содержанию фибриногена В в кровотоке и к значительным нарушениям в системе свертывания крови. Очевидно, данный показатель может быть использован в клинике для оценки эффективности произведенной операции при раке желудка.

Выпадение фибриногена В как при повышенном уровне фибриногена в плазме, так и при нормальном либо даже при пониженном уровне свидетельствует о том, что на результаты этого теста уровень нормального фибриногена хотя и влияет, но это влияние не решающее. Здесь особенно заметна качественная неоднородность между этими двумя фибриногенами. У нас сложилось впечатление, что выпадение фибриногена В в виде сгустка наблюдается у крайне тяжелых больных и у находящихся в терминальном состоянии и может быть расценено как прогностический признак.

Наряду с определением клинического значения теста на фибриноген В нами проведены исследования по изучению его некоторых свойств, так как возникли два вопроса:

1. Остается ли в порции плазмы после выпадения фибриногена В под влиянием бета-нафтола обычный фибриноген?

2. Присутствует ли фибриноген В в сыворотке крови?

Для выяснения первого вопроса плазма больных подвергалась воздействию спиртового раствора бета-нафтола; всего проведено 16 таких опытов. В 7 из них выпадение фибриногена В было оценено как +++ , в 3 — выпадение плавающего сгустка, а в 6 — проба на фибриноген В была отрицательной. Прибавление 0,1 мл раствора тромбина привело к образованию во всех пробах плотных сгустков, прочно прикрепленных своей поверхностью к стенкам пробирки. В тех случаях, когда тромбин прибавлялся в пробирку с образовавшимся из фибриногена В плавающим сгустком, последний вовлекался в общий сгусток.

Результаты этих опытов позволили заключить, что под влиянием бета-нафтола в положительных случаях выпадает не обычный фибриноген, а именно лабильный фибриноген В, поскольку прибавление тромбина к пробам с выпавшим фибриногеном В приводило к свертыванию плазмы. То обстоятельство, что при воздействии тромбина наступает свертывание остающейся части плазмы, позволило прийти еще и к другому выводу: окисляющий агент (бета-нафтол) не лишает обычный фибриноген его основного биологического свойства — способности к свертыванию.

Для выяснения второго вопроса было проведено 13 наблюдений. К 1 мл сыворотки, полученной при спонтанном свертывании крови больных, в плазме которых содержался фибриноген В и выпадал в виде крупных хлопьев (+++) либо сгустка, добавлялось 5 капель спиртового раствора бета-нафтола (типичная реакция Лайонса, но с сывороткой крови). Ни в одном из проведенных наблюдений выпадения хлопьевидного осадка либо сгустка не наступило, а цвет и прозрачность сыворотки не изменились. В двух дополнительных наблюдениях с плазмой, в которой фибриноген В отсутствовал, реакция Лайонса с сывороткой крови также была отрицательной. Данное обстоятельство привело нас к убеждению, что фибриноген В является свертывающейся субстанцией, потребляющейся в процессе свертывания крови и в сыворотке отсутствующей.

Нами изучено также отношение фибриногена В к низким температурам. С этой целью проведено 88 опытов с плазмой больных раком желудка. При комнатной температуре в 76 случаях тест Лайонса был отрицательным, а в 12 — положительным. После инкубации этих же порций плазмы при +4°С отрицательным тест Лайонса отмечен лишь в 16 случаях, а положительным — в 72. Следовательно, тест Лайонса более чувствителен при +4°С, чем при комнатной температуре. Поэтому окончательное заключение о наличии в плазме больного фибриногена В возможно лишь после проведения пробы Лайонса при +4°С.

Таким образом, предложенная Лайонсом гипотеза о фибриногене В и его значении в диагностике тромбозов первоначально приобрела мало сторонников. Некоторые авторы были отрицательного мнения о диагностической ценности этого теста и даже высказывали сомнения в отношении самого существования фибриногена В.

Хотя этот вопрос еще не разрешен и по настоящее время, тем не менее полученные за последние годы данные и результаты наших собственных исследований позволяют считать гипотезу Лайонса вполне приемлемой, а ее трактовку — значительно дополненной.

Наши данные также приводят к мысли, что, сочетаясь с гипер- либо гипокоагуляцией, фибриноген В может усилить эти коагулопатические состояния и способствовать развитию как тромбозов, так и геморрагий. Однако изолированное определение фибриногена В без коагулограммы с целью выявления угрозы развития тромботического или геморрагического осложнения не обладает самостоятельной диагностической ценностью. Необходимо выяснить, с каким типом коагуляции ассоциируется положительная проба на фибриноген В. Но наличие фибриногена В в плазме, особенно выпадающего в виде сгустка, всегда указывает на тяжесть патологического процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альперин П. М., Демидова Н. В., Шарова Ю. А. Тер. арх. 1963, 10. —
2. Бокерия Р. И. К вопросу изменений в системе свертывания крови в динамике развития экспериментальной холемии и ахилии. Автореф. канд. дисс. Тбилиси, 1963. —
3. Гачечиладзе М. Г., Бокерия Р. И., Лабахуа Г. Ш., Мачабели М. С. Тр. ин-та эксп. и клин. хирургии и гематологии АН ГССР, т. XI, 1963. — 4. Зубаиров Д. М. Казанск. мед. ж. 1962, 5. — 5. Мачабели М. С. Вопросы клинической коагулологии. Тбилиси, изд. АН ГССР, 1962; Лаб. дело, 1963, 10. — 6. Veschetti D., Lucifero A. Arch. ital. chirurg. 1954, 77, 145. — 7. Butto M., Masetto I. Acta med. patavina. 1954, 14, 111. — 8. Bourgain R., Beaumont I. Sang. 1953, 24, 433. — 9. Cummine H. Lyons R. N. Brit. J. Surg. 1948, 35, 337. — 10. Godal H. C. Acta med. Scand. 1962, 171, 687. — 11. Grønning W. Med. Monatschrift. 1951, 5, 831. — 12. Lyons R. N. Austral. J. Exptl. Biol. a. Med. Sci. 1945, 23, 131. — 13. McClure R. D., Lam C. R., Barron I., Margulis R. R. Ann. Surg. 1949, 130, 439. — 14. Phillips G. J. Neurol., Neurosurg. a. Psychiatry. 1948, 11, 263. — 15. Ruan E. A. Canad. Med. Ass. J. 1951, 64, 237. — 16. Serrano S. Minerva Med. 1956, 47, 1537. — 17. Smith W. B., Rosenfeld L., Schinowara W. J. Amer. J. Clin. Pathol., 1951, 21, 501. — 18. Trethewie E. R., Carman D. R., Day A. I. Brit. J. Surg. 1950, 38, 30. — 19. Voorhees A. B., Pulaski E. I. J. Lab. a. Clin. Med. 1949, 34, 1352.