

АНТИКОАГУЛЯНТЫ И РЕГЕНЕРАЦИЯ

В. Я. Шац и Е. В. Пинхасик

Лаборатория лекарственных методов экспериментальной профилактики и терапии злокачественных опухолей (зав.—проф. Н. В. Лазарев), клинико-диагностическая лаборатория (зав.—доктор мед. наук И. Ф. Грех) научно-исследовательского института онкологии им. проф. Н. Н. Петрова МЗ СССР и терапевтическое отделение больницы им. Коняшина (главрач—В. Т. Тимашкова)

В настоящее время в клиническую практику вошли новые стимуляторы регенерации. Особенно зарекомендовали себя пиримидиновые и пуриновые производные [14]. В то же время большой интерес представляет вопрос о влиянии на процессы регенерации других разнообразных средств, широко применяемых в клинике. К числу таких средств, несомненно, должны быть отнесены антикоагулянты.

Интенсивность воздействия антикоагулянтов на регенерацию варьирует в широких пределах в зависимости от условий их применения, характера болезни и вида препарата. Физиологические антикоагулянты (гепарин, плазмин) гораздо более активны, чем препараты кумарина и индандиола. При оценке влияния антикоагулянтов на регенерацию нельзя учитывать только одно из фармакологических свойств препарата. Еще в 1956 г. Н. В. Лазарев указывал на важное значение принципа поливалентности в действии лекарств. Антикоагулянты относятся именно к типу лекарств поливалентного действия. Например, способность гепарина ускорять клеточную дифференцировку (Закржевский, 1932) должна замедлять темпы регенерации. Но этот эффект гепарина не имеет решающего значения, к тому же дифференцировка не служит большим препятствием для регенерации [7].

Важным фактором, обуславливающим активное воздействие антикоагулянтов на процессы репаративной регенерации, является их противосвертывающее действие. Последнее в одних случаях способствует стимуляции регенерации, в других, наоборот, торможению.

Антикоагулянты благоприятно влияют на ход репарации тканевых повреждений, когда они воздействуют на внутрисосудистые тромбы в зоне поражения. Способность антикоагулянтов предотвращать развитие тромбов и расширять сосуды нормализует кровообращение и улучшает течение обменных процессов в тканях. В результате уменьшаются очаги возникновения некрозов и гангрены. Клинико-экспериментальные наблюдения [10] показали, что применение антикоагулянтов при отморожениях значительно ускоряет ход восстановительных процессов. В опытах на кроликах была найдена определенная зависимость величины некрозов, развившихся после ожога кожи, от времени свертывания крови [4]. Повышение свертываемости крови сопровождалось более сильным некрозом.

И. К. Есипова (1966) подчеркивает, что местные условия циркуляции крови имеют большое значение для темпов и характера заживления ран. При повышенном притоке крови репарация ускоряется. Многие авторы [1, 2, 9, 13] отмечают, что антикоагулянты, расширяя просвет сосудов и увеличивая их проницаемость, улучшают показатели тканевого обмена, диффузию белков, кислорода. Улучшение трофики тканей стимулирует реакции восстановления.

Однако длительное и неконтролируемое понижение свертываемости крови может отрицательно сказаться на тканевом обмене, снизить его интенсивность и усугубить течение патологического процесса [9, 15, 16]. При введении в организм активаторов плазмينا (никотиновая кислота, пирексал и др.) [5] или при активации плазмينا серокиназой — ферментом, образующимся при повреждении тканей или при взаимодействии антигена с антителом, возрастает проницаемость соединительной ткани. Белковые структуры последней подвергаются протеолитическому расщеплению с образованием веществ типа гистамина, полинуклеотидов и других, усиливающих воспаление [36]. В результате репаративный потенциал ткани падает.

Повышение сосудистой проницаемости и понижение свертываемости крови при приеме антикоагулянтов в сочетании с нарушениями сосудистой циркуляции крови много происхождения, например при рефлекторных влияниях, ведут подчас к резкому ухудшению кровоснабжения и альтерации тканей. В этом отношении очень показательны результаты некоторых наших исследований. В опытах на крысах мы обнаружили, что умеренная доза фенилина (30 мг/кг, снижает протромбиновый индекс до 50—60%), введенная однократно, усугубляет трофические нарушения в слизистой желудка (образование геморрагий и язв), вызванные действием сильного стрессорного раздражителя — суточной фиксацией в вертикальном положении. Это наблюдение соответствует сообщениям о том, что стресс резко усиливает чувствительность организма к антикоагулянтам (Моджесон и сотр., 1958).

Совсем по-иному выглядит фармакологический эффект антикоагулянтов, когда местом его приложения являются экстравазально расположенные фибриновые отложения.

Фибрин, как указывает И. К. Есипова (1966), всегда присутствует в раневом канале. Он играет очень важную роль в репаративной регенерации. Фибрин склеивает рану, является отличной средой для развития клеточных элементов мезенхимы, участвует в образовании соединительнотканых волокон, стимулирует рост грануляций, новообразование сосудов. Фибриновая сеть вокруг очага поражения предупреждает распространение инфекции [7, 11]. Антикоагулянты, предупреждая выпадение фибрина в тканях или лизируя его отложения, оказывают в общем неблагоприятное воздействие на ход регенеративных процессов. Особенно сказывается при этом торможение стромообразующей функции фибрина. И. И. Котляров (1966) рассматривает недостаточное отложение фибрина в патологических очагах как общий патогенетический фактор этиологически различных язв. Антикоагулянты как раз воспроизводят действие указанного И. И. Котляровым фактора. Литературные данные подкрепляют мнение об отрицательном значении лизиса фибрина в ране для ее заживления. Так, нанесение раствора гепарина на резаную рану роговицы кролика из-за торможения образования фибриновой пленки ведет к тому, что края раны долго не срастаются, хотя репаративные процессы идут довольно энергично [20]. Бензер и сотр. показали, что применение активатора плазмينا — стрептокиназы — у крыс с экспериментальными ранами (лапаротомия с последующим ушиванием брюшной стенки) препятствует образованию прочного рубца. Авторы объясняют это выпадением стромообразующей функции фибрина. Однако повышение фибринолитической активности в раневой зоне имеет положительное значение, когда избыточные отложения фибрина мешают эпителизации раны. На возможность подобного торможения эпителизации указывает И. К. Есипова (1966).

Местное применение гепарина в высокой концентрации замедляет заживление ран [28, 31]¹. Исидор (1954) при гистологическом исследовании вяло заживающих ран у больных, а также в эксперименте выявил пышную тучноклеточную реакцию и метакромазию тканей в окружности раны. Обработка таких ран антагонистами гепарина (метнионин, гепариназа) вела к их быстрому заживлению и исчезновению тучноклеточной реакции.

Низкие концентрации гепарина при его местном применении дают положительный эффект за счет растворения и предупреждения образования тромбов в зоне поражения. Решающим оказывается фактор усиления кровоснабжения ткани. Штрокер (1951) получил хороший эффект от этого метода лечения (влажные компрессы с гепарином, 0,44 ед./мл) у нескольких сотен больных с ожогами и обморожениями. Однако при наличии воспалительных явлений гепарин может вызвать нагноение раны [32]. Наступающее под влиянием антикоагулянтов ослабление фибриновой блокады воспалительного очага открывает ворота для инфекции. Введение антибиотиков предупреждает генерализацию микробного процесса [24].

Многое в механизмах воздействия антикоагулянтов на регенерацию ткани остается неясным. Так, Перлик (1965) отмечает, что лечение гепарином дает хорошие результаты, если замедление заживления раны вызвано препаратами кумарина или индандиона.

Несколько иначе стоит вопрос о влиянии антикоагулянтов на формирование костной мозоли при переломах. Показанием к назначению антикоагулянтов в этих случаях служат частые спутники костных переломов — тромбозомболические осложнения, увеличивающие частоту летальных исходов. Клинические исследования показали, что антикоагулянты (гепарин и производные кумарина) ослабляют развитие костной мозоли и даже ведут в ряде случаев к образованию псевдартрозов [21, 34, 37]. Эти наблюдения были подтверждены в опытах на кроликах и собаках. Оказалось, что под влиянием антикоагулянтов увеличиваются размеры гематомы. Вместо истинной костной мозоли развивается избыточная мезенхимально-каллезная структура, образованная в основном из элементов гематомы. Сроки репарации удлинялись в полтора раза. Высказаны следующие возможные причины угнетения репарации костной ткани под влиянием антикоагулянтов: а) отсутствие фибриновой опоры для остеобластов, б) механическое воздействие (давление) большой гематомы на регенерирующую структуру, в) прямое токсическое влияние антикоагулянтов на развитие и созревание мозоли. Экспериментальные и клинические наблюдения ряда авторов [18, 23, 25, 26, 27, 29] показали, что длительное назначение гепарина, как правило, ведет к развитию остеопороза, осложняющегося в ряде случаев множественными переломами костей. Например, из 10 больных, наблюдавшихся Гриффитсом и сотр. (1965), у 6 развился остеопороз и спонтанные переломы позвонков и ребер. Эти 10 больных в течение года получали инъекции гепарина по 15 000 ед. ежедневно. Приходится допустить, что и замедление заживления костных переломов при введении антикоагулянтов может стоять в связи с прямым воздействием этих препаратов на костную ткань.

Кроме воздействия на фибрин, антикоагулянты оказывают угнетающее влияние на развитие фибробластов и коллагеновых волокон. Это, в общем, понятно, так как

¹ При оценке механизма угнетения регенерации ткани под влиянием гепарина следует также иметь в виду его антимитотическое действие [6, 17].

фибрин является основой для образования соединительнотканых волокон [11], а антикоагулянты тормозят выпадение фибрина в тканях. Поэтому сообщения о том, что антикоагулянты ингибируют процессы рубцевания тканевых повреждений, не должны вызывать удивления. Имеются сообщения, что антикоагулянты предупреждают образование келоидных рубцов после ожогов, облучения, препятствуют развитию дюпюитреновской контрактуры и т. д. [22, 31]. Указанное обстоятельство — торможение рубцевания — может иметь и отрицательное значение. Ряд авторов [30, 31] подчеркивает, что при лечении антикоагулянтами чаще происходит разрывы миокарда после инфаркта. Полагают, что это обусловлено ослаблением образования коллагеновых волокон, ведущим к уменьшению механической прочности рубца. Впрочем по мнению некоторых авторов [3, 33] увеличение разрывов миокарда при инфаркте после лечения антикоагулянтами обязано факту устранения пристеночного тромба в районе развивающейся аневризмы сердца. Пристеночный тромб, образование которого задерживается антикоагулянтами, предохраняет участок некроза и рубцевания от перерастяжения.

Данных о влиянии антикоагулянтов на процессы физиологической регенерации в литературе почти нет. Имеется лишь упоминание о том, что при лечении антикоагулянтами нередко отмечается выпадение волос [30, 31]. Причина этого явления остается неясной.

Как мы видим, влияние антикоагулянтов на репаративную регенерацию носит разнонаправленный характер. Обобщая, можно сказать следующее.

Антикоагулянты усиливают репарацию, когда объектом их фармакологического воздействия являются тромбы в сосудах раневой зоны (при обморожениях, ожогах). С другой стороны, лизис отложений фибрина в очаге воспаления или в ране служит причиной замедления темпов репарации. В условиях нарушений трофики, вызванных другими причинами (например, стрессом), антикоагулянты, изменяя сосудистую проницаемость, могут усиливать дистрофический процесс. Далее, эти вещества обладают способностью тормозить заживление переломов костей и индуцировать развитие остеопороза, который в ряде случаев сам осложняется переломами костей. Наконец, антикоагулянты, обладая антимиотической активностью и способностью ослаблять рост и размножение фибробластов, могут вызывать ослабление процессов рубцевания, что вместе с предупреждением образования пристеночных тромбов иногда ведет к разрыву инфарктированных участков миокарда.

Лечащий врач, проводящий длительную антикоагулянтную терапию, должен учитывать эти особенности фармакологического действия антикоагулянтов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богомоллова Е. К., Лакин К. М. В кн.: Фенилин. Рига, 1964. — 2. Вaleyko Н. К. Сб. работ Свердл. мед. ин-та, 1959. — 3. Гершберг А. Л. Клин. мед., 1966, 5. — 4. Грех И. Ф. Мат. к пробл. применения некоторых производных примидина в онкологии. Автореф. докт. дисс., Л., 1963. — 5. Доннер Л. Ф. Пробл. гемат. и переливания крови, 1965, 10. — 6. Друян Б. Д., Шац В. Я. Цитология, 1967, 6. — 7. Есипова И. К., Лизнер Л. Д. В кн.: Очерки по проблеме регенерации. Медицина, М., 1966. — 8. Казначеев В. П. Основные ферментативные процессы в патологии и клинике ревматизма. Новосибирск, 1960. — 9. Казначеев В. П., Шурин С. П. и др. Тр. Новосибир. мед. ин-та, 1962, 39. — 10. Ковалев М. М., Янковский В. Д. и др. Вестн. хир. им. Грекова, 1964, 10. — 11. Котляров И. И. Сб. научн. раб. по клин. биохим. Красноярск, 1966. — 12. Лазарев Н. В. Воен. мед. журн., 1956, 10. — 13. Ряженев В. В. Фарм. и токсикол., 1963, 4. — 14. Серебров А. И., Грех И. Ф. (редакторы). Неспецифическая лекарственная профилактика и терапия рака. Медицина, Л., 1966. — 15. Стадченко-Шер Н. А. Тер. арх., 1959, 10. — 16. Чистякова В. Г. Клин. мед., 1965, 3. — 17. Гейльбрун Л. Динамика живой протоплазмы. М., ИЛ, 1957. — 18. Asher J. D., Nichols G. G. Fed. Proc., 1965, 2. — 19. Benzer H., Blümel G., Piza F. Langenbecks Arch. u. D. Z. Chir., 1963, 3. — 20. Binder R., Binder H. Graefes Arch. Ophthalmol., 1954, 4. — 21. Blum E. Brun's Beitr. klin. Chir., 1964, 3. — 22. Donner M. Dtsch. med. Wschr., 1952, 77. — 23. Ellis H. A. Brit. J. Pharmacol., 1966, 2. — 24. Engelberg H. Heparin. USA, 1963. — 25. Goldhaber P. Science, 1965, 3656. — 26. Griffiths G. C. a. o. JAMA, 1965, 2. — 27. Hughes M. L. a. o. Am. Heart J., 1963, 65. — 28. Isidor P. Rev. pathol. gen. et compar., 1954, 657. — 29. Jaffe M. D., Willis P. W. JAMA, 1965, 2. — 30. Marx R. В кн.: III-rd Int. Congr. of Chemotherapy. V. II. Stuttgart, 1964. — 31. Perlick E. Antikoagulantien. Leipzig, 1965. — 32. Prodi G. e. a. Boll. Soc. ital. biol. sperim., 1957, 5. — 33. Shnur S. JAMA, 1954, 12. — 34. Stinchfield F. E. a. o. J. Bone Jt. Surg., 1956, 2. — 35. Stroker S. B. Brit. med. J., 1951, 11. — 36. Ungar G. Acta Inc., 1953, 151. — 37. Weller S. Dtsch. med. Wschr., 1965, 90. — 38. Zakrzewski Z. Z. Krebsforsch., 1932, 1.