

Уровень урикемии у больных различных групп отличался незначительно. Показатели же клиренса мочевой кислоты, соотношения клиренса мочевой кислоты и эндогенного креатинина были различными. Клиренс мочевой кислоты в расчете на 1,73 м² поверхности тела у детей выше, чем у взрослых; с возрастом он прогрессивно уменьшается. Поскольку показатель клиренса по эндогенному креатинину, рассчитанный на стандартную поверхность тела, не зависит от возраста, соотношение клиренса мочевой кислоты и эндогенного креатинина также уменьшается с возрастом [13]. В норме у детей клиренс мочевой кислоты колеблется в пределах от 7 до 15 мл/(мин·1,73 м²) [16].

Клиренс мочевой кислоты у детей 1 и 2-й групп был в пределах нормы. Однако у детей 1-й группы его значение приближалось к верхней границе нормы, во 2-й — к нижней ($P < 0,05$), в 3-й — был значительно ниже нормы.

Уратные нефропатии являются хроническим заболеванием, начинаются в раннем детстве и при нерациональной терапии приводят к инвалидизации взрослого населения [5]. В связи с этим необходимо стремиться к более раннему выявлению нарушений пуринового обмена у детей, тщательному диспансерному наблюдению за ними, особенно при отягощенном семейном анамнезе. Следует проводить регулярный контроль за основными показателями уратного гомеостаза, своевременную коррекцию терапии.

Очевидно, дифференцирование уратных нефропатий по патогенетическим формам наиболее целесообразно в раннем детстве, поскольку с возрастом, увеличением срока заболевания нарастает количество осложненных клинических форм (преобладание интерстициального нефрита и пиелонефрита над собственно дизметаболической нефропатией), происходит снижение канальцевых функций нефрона. Вследствие этого усложняется определение первоначального патогенетического механизма заболевания. Правильное определение патогенетической формы уратной нефропатии позволяет выбрать верную тактику ведения больного, назначить обоснованное лечение урикодепрессивными (аллопуринол) или урикозурическими средствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вельтишев Ю. Е. Педиатрия, 1984, 12, 3.— 2. Игнатова М. С., Вельтишев Ю. Е. Детская нефрология. Л., Медицина, 1982.— 3. Лопаткин Н. А. Урология. М., Медицина, 1982.— 4. Пихлак Э. Г. Подагра. М., Медицина, 1970.— 5. Пытель Ю. А., Золотарев И. И. Сов. мед., 1984, 10, 26.— 6. Таболин В. А., Лебедев В. П. Метаболические поражения почек. М., Медицина, 1975.— 7. Тала-лаева Л. Е. Некоторые показатели пуринового обмена у детей, больных сахарным диабетом. Автореф. канд. дисс. М., 1974.— 8. Хамраев А. Х., Ишкабулов Д., Махмудов А., Сам М. И. В кн.: Сборник научных трудов мединститута. Ташкент, 1982.— 9. Кинев К. Подагра. М., 1980.— 10. Delbarré F. Vie. med., 1972, 53, 4707.— 11. Gunter R. Wien. Med. Wschr., 1970, 120, 757.— 12. Ryckwaert A. Rev. Med., 1976, 17, 80.— 13. Stapleton F. B., Linshaw K. et. al. J. Pediatr., 1978, 92, 6.

Поступила 02.04.85.

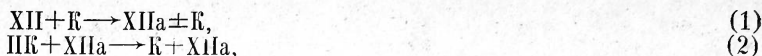
ЗДК 612.115

СООТНОШЕНИЕ РЕЦИПРОКНОГО И АУТОАКТИВАЦИОННОГО ПУТЕЙ ИНИЦИИРОВАНИЯ КОНТАКТНОЙ ФАЗЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Д. М. Зубаиров, И. М. Баишев, В. Н. Михайлов

Кафедра биохимии (зав.— проф. Д. М. Зубаиров) Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института имени С. В. Курашова

При соприкосновении крови с поврежденной интимой или с чужеродными поверхностями протезов кровеносных сосудов или клапанов сердца, в аппаратах искусственного кровообращения и гемодиализа в ней происходит инициация внутреннего пути свертывания и кининогенеза. Процесс начинается с активации фактора XII (фактор Хагемана) и включает ограниченный протеолиз прекалликреина, высокомолекулярного кининогена и фактора XI. Установлено, что фактор XIIa, необходимый для эффективной активации прекалликреина и фактора XI, получается путем реципрокной активации:



где XII и XIIa — зимоген и энзиматически активная форма фактора Хагемана, PK и K — прекалликреин и калликреин плазмы крови. Свое образование получающиеся фактор XIIa и калликреин стимулируют посредством положительной обратной связи (реципрокно). Однако для запуска реакций 1 и 2 необходимо инициальное количество фактора XIIa или калликреина. Изучение взаимодействия высокоочищенных препаратов перечисленных белков контактной фазы между собой и различными контактными поверхностями позволило выдвинуть несколько гипотез для объяснения механизма возникновения первоначальной ферментативной активности. Предполагают, что ее источником является конформационное изменение молекулы фактора XII на отрицательно заряженной поверхности [5], следовая активность зимогена фактора XII [7], субстратиндуцированный катализ [8], ограниченный протеолиз молекулы фактора XII следовыми количествами активных плазменных протеаз [13], энзиматическая аутоактивация фактора XII [15]. В нативной плазме крови, представляющей собой многокомпонентную систему, фактор XIIa, необходимый для гемокоагуляции и кининогенеза, может получаться за счет нескольких указанных выше механизмов. Например, полагают, что при дефиците фактора Флетчера (плазменного прекалликреина) фактор XIIa образуется преимущественно аутоактивационным путем [17]:

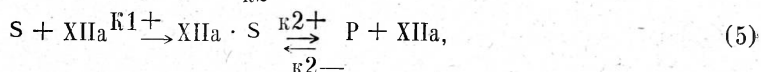
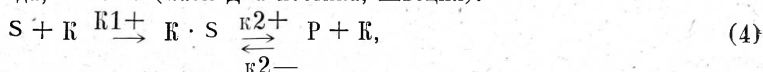


хотя другие авторы отвергают такую возможность [8].

Целью настоящей работы было, во-первых, выяснение вопроса, какая часть фактора XIIa образуется в плазме крови по реципрокному механизму (реакции 1, 2); во-вторых, требовалось установить, какой из двух агентов — ингибитор фактора XIIa из кукурузы или ингибитор калликреина контрикал — более эффективен для торможения активации фактора XII и прекалликреина на контактной поверхности.

В опытах использовали пул бедной тромбоцитами цитратной плазмы, полученной из крови доноров. С целью уменьшения контактной активации крови при ее получении, обработке и хранении применяли фторопластовую посуду и пластиковые дозаторы.

Энзиматическую активность калликреина и фактора XIIa определяли при 37° по разложению искусственного хромогенного субстрата, Н-Д-Про-Фен-Арг-паранитроанилида гидрохлорида, S-2302 (Каби Диагностика, Швеция):



где S — субстрат, P — окрашенный продукт паранитроанилин, регистрируемый спектрофотометрически при 405 нм. Специфические активности калликреина и фактора XIIa по отношению к данному хромогенному субстрату составляют 149 мкмоль/(мин·мг) и 14,4 мкмоль/(мин·мг) [17]. В кювету прибора до общего объема 500 мкл помещали 0,05 М трис-HCl буфер pH 7,8 в 0,012 М NaCl; 0,006 М раствор хромогенного субстрата (для конечных концентраций 50,0; 62,5; 83,3; 120,0 и 240,0 мкмоль соответственно 4,2; 5,2; 7,0; 10,0 и 20,0 мкл) и 50 мкл 13-кратно разведенной буфером плазмы крови. Активатором служила поверхность кварцевого стекла кюветы площадью 3,5 см². Соотношение между объемом плазмы крови и площадью чужеродной поверхности было близко к таковому в аппаратах для искусственного кровообращения и гемодиализа.

Для подавления активности фактора XIIa применяли полученный по методу [9] ингибитор фрагмента фактора XIIa из кукурузных зерен, а для инактивации плазменного калликреина — ингибитор контрикал (ГДР). Значения константы Михаэлиса (Km), максимальной скорости разложения хромогенного субстрата (V макс.), констант ингибирования (Ki инг.), а также значений I₅₀ были рассчитаны статистическим методом [3]. Математическое моделирование реакций контактной фазы и разложения субстрата произведено на ЭВМ.

Контакт плазмы крови с поверхностью кварцевого стекла в условиях опыта ведет к образованию калликреина и фактора XIIa и, как следствие этого, к возрастанию крутизны графика разложения хромогенного субстрата (рис. 1 А, Б, В). Последующее замедление разложения субстрата обусловлено в первую очередь его истощением и, по-видимому, инактивацией калликреина и фактора XIIa антитром-

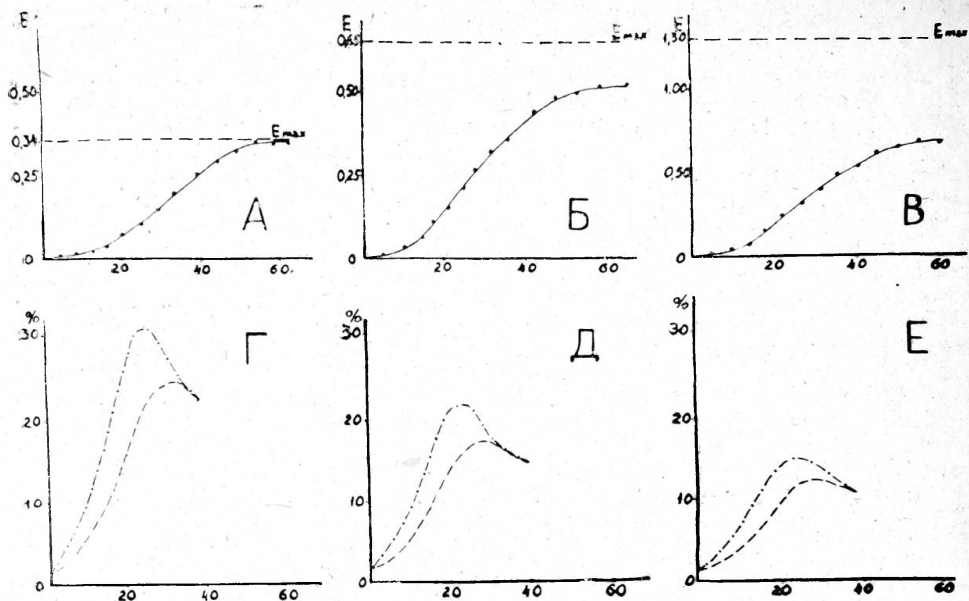


Рис. 1. Рост экстинкции при разложении возрастающих концентраций хромогенного субстрата (А — 62,5 мкмоль; Б — 120,0 мкмоль; В — 240,0 мкмоль). Точки соответствуют экспериментальным данным, непрерывные линии — расчетные, согласно уравнениям 6—9. Горизонтальными штриховыми линиями обозначены максимальные экстинкции при полном разложении субстрата. На Г, Д и Е представлены изменения относительного содержания фактора XIIa ($\frac{XIIa \cdot 100\%}{XII + XIIa}$ — штриховая линия) и калликреина ($\frac{K \cdot 100\%}{PK + K}$ — штрих-пунктирная линия), полученные расчетным путем. На горизонтальных осях отложены единицы времени (мин).

бином III, C1-инактиватором, α_2 -макроглобулином и другими плазменными ингибиторами [4].

Измерения скорости образования продукта при различных концентрациях хромогенного субстрата при последующем расчете дали для регистрируемой амидолитической активности значения Км, равные 229 мкмоль и V_{max} — 0,87 мкмоль/мин в пересчете на содержание энзимов в 1 мл неразведенной плазмы крови. Из литературы известно, что для плазменного калликреина Км равна 200 мкмоль [10], для фактора XIIa Км — 190 мкмоль [15]. Вычисленная из опыта V_{max} была также сопоставлена с потенциальными величинами V_{max} , полностью активированных в плазме крови калликреина и фактора XII. Для расчета были использованы приведенные выше значения специфической активности плазменного калликреина и фактора XII и их концентрации в плазме крови, равные соответственно 50 мкг/мл и 30 мкг/мл [6].

Оказалось, что полученная из эксперимента V_{max} составляет 190% от рассчитанной для фактора XIIa V_{max} и только 12% — от V_{max} калликреина. Амидолитическая активность фактора XIIa не может превышать 100%, и при отсутствии вносимых извне ингибиторов нельзя представлять рассчитанную из эксперимента V_{max} как результат действия только одного из двух рассматриваемых энзимов. Кроме того, известно, что калликреин, в отличие от фактора XIIa, не может получаться аутоактивационно [11, 16], а образуется посредством реакции 2. Следовательно, в изучаемой системе одновременно присутствуют фактор XIIa и калликреин и реакции 1 и 2 протекают с их участием (реципрокная активация).

Для торможения активации фактора XII и прекалликреина в опытах кукурузный ингибитор вводили в плазму до конечных концентраций 0,15; 0,60; 2,40 мг/мл, а контрикал — до концентраций 0,10; 0,40; 1,60 мг/мл или 250, 1000 и 4000 АТрЕ на 1 мл плазмы. Концентрации представлены в расчете на белок в препаратах ингибиторов. К инт. амидолитической активности составила $1,3 \cdot 10^{-7}$ моль для контрикала (мономера) и $9,6 \cdot 10^{-8}$ моль — для кукурузного ингибитора. Получен-

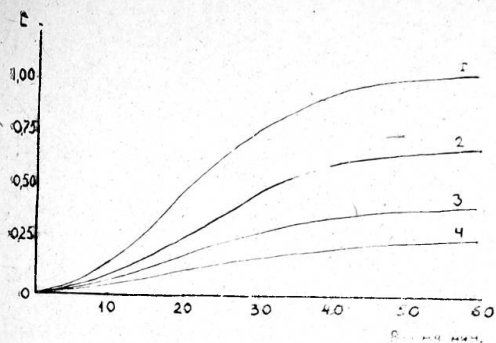


Рис. 2. Рост экстинкции при разложении хромогенного субстрата S-2302 (240,0 мкмоль) при различных концентрациях кукурузного ингибитора: 1 — без ингибитора; 2 — 0,15 мг/мл; 3 — 0,60 мг/мл; 4 — 2,40 мг/мл.

в плазме крови находится в комплексе с высокомолекулярным кининогеном, предохраняющим его от ингибирования плазменными и вносимыми извне ингибиторами [14].

Величина I_{50} для кукурузного ингибитора составила $1,46 \cdot 10^{-7}$ моль, а I_{50} контрикала — $2,08 \cdot 10^{-7}$ моль, что указывает на несколько большую эффективность ($P < 0,05$) кукурузного ингибитора для торможения амидолиза, отражающего ход контактной активации в плазме крови.

Оба ингибитора в максимальной концентрации имели молекулярное соотношение ингибитор/фермент не менее 400. Создание 100-кратного молекулярного избытка кукурузного ингибитора в плазме крови [2, 12] позволяет имитировать дефицит фактора Хагемана. Но в условиях опыта наибольшие применявшиеся концентрации кукурузного ингибитора или контрикала не могли полностью предотвратить реакции разложения хромогенного субстрата, хотя $V_{\text{макс.}}$ амидолиза снижалась по сравнению с неингибированной плазмой приблизительно в 10 раз (рис. 2). Таким образом, использование специфических ингибиторов фактора XIIa и калликреина в высоких концентрациях не позволяет полностью исключить их участие в реакциях активации и разложения хромогенного субстрата.

При изучении процесса активации фактора XII непосредственно в плазме крови был использован метод математического моделирования протекающих реакций. Рассматривались только механизмы реципрокной и аутолитической активации фактора XII, для которых известны кинетические константы [17]. Концентрации фактора XIIa, калликреина и окрашенного продукта — паранитроанилина — рассчитывали на ЭВМ путем многократного применения вычислительного цикла. Расчеты производили согласно уравнениям:

$$\frac{dA}{dt} = K1 \cdot B \cdot \left(1 - \frac{A}{F}\right) + K3A \cdot \left(1 - \frac{A}{F}\right), \quad (6)$$

$$\frac{dB}{dt} = K2 \cdot A \cdot \left(1 - \frac{B}{F}\right), \quad (7)$$

$$\frac{dP}{dt} = (P_{\text{макс.}} - P) \cdot (K4 \cdot A + K5 \cdot B), \quad \text{где} \quad (8)$$

$$F = \frac{K_m}{K_m + P_{\text{макс.}} + P(\beta - 1)}, \quad (9)$$

$$A = \frac{XIIa}{XII + XIIa}, \quad B = \frac{K}{PK + K}$$

$K1, K2, K3, K4$ и $K5$ — константы скоростей реакций 1—5, заменяющие выражение вида $0,0023 \cdot \frac{(K \text{ кат})^n}{(K_m)^n}$, в котором коэффициент 0,0023 — концентрация фак-

тора XII и калликреина в условиях опыта, полученная при разведении их плазменной концентрации 0,3 мкмоль в 130 раз. $(K \text{ кат})^n$ и $(K_m)^n$ — каталитическая константа и константа Михаэлиса реакций 1—5. P и $P_{\text{макс.}}$ — текущая и максимальная концентрация паранитроанилина при полном разложении хромогенного субстрата. Эти концентрации связаны с регистрируемой экстинкцией соотношением

ные величины отличаются от известных из литературы констант ингибирования чистых ферментов: K инг. равна $1,7 \cdot 10^{-8}$ моль для ингибирования плазменного калликреина контрикалом [18] и K инг. — $2,4 \cdot 10^{-8}$ моль для ингибирования фрагмента фактора XIIa кукурузным ингибитором [9]. Увеличенные в несколько раз по сравнению с литературными значениями величины K инг. обоих ингибиторов свидетельствуют об уменьшении сродства в комплексе фермент — ингибитор. Это объясняется, по-видимому, тем, что используемый в опыте ингибитор воздействует только на один из двух ферментов. Кроме того, снижение эффективности ингибирования, проявляющееся в росте K инг. для контрикала, может быть связано также и с тем, что прекалликреин

$P = E \cdot \alpha$. В выражении F величина K_m — константа Михаэлиса реакций 4 и 5; $\beta = \frac{K_2}{K_1 +}$ — отношение константы скорости связывания продукта с энзимом к константе скорости связывания субстрата с энзимом. Входящие в выражение F величины K_m , β , а также плазменная концентрация 0,3 мкмоль приняты равными для фактора XII и калликреина.

В условиях опыта концентрации хромогенного субстрата и образующегося продукта (50,0; 240,0 мкмоль) многократно превышают концентрации фактора XII, прекалликреина и их активных форм ($\sim 0,0023$ мкмоль). Поэтому реакции 4 и 5, в отличие от 1, 2, 3, были записаны с указанием стационарной концентрации промежуточного продукта. Из рис. 1 (А, Б, В) видно, что при возрастании концентраций хромогенного субстрата к 60 мин с образованием паранитроанилина разлагается все меньшая его доля. Данный факт оказалось возможным объяснить эффектом ингибирования по бесконкурентному механизму [3]. Паранитроанилин так же, как и субстрат, может существенно снижать концентрацию фактора XIIa и калликреина образованием комплекса, для подтверждения этого реакции 4 и 5 были записаны с указанием обратимости стадии образования продукта. Эффект подобного ингибирования связан с концентрацией продукта параметром β .

Специфическая трудность, возникающая при попытке выражения процессов контактной активации и разложения хромогенного субстрата уравнениями 6—9 обусловлена тем, что значения входящих в уравнения параметров не могут быть непосредственно получены из литературы ввиду их существенного разброса (табл.), а также вследствие вероятных колебаний концентраций ферментов в отдельных опытах. Поэтому кинетические параметры определялись с помощью метода Розенброка [1], исходя из минимума допустимой максимальной погрешности для серии

Расчетные параметры математической модели процессов контактной активации и разложения хромогенного субстрата S-2302 в плазме крови в сравнении с данными для очищенных ферментов

Параметр	В плазме крови $X \pm S$	Очищенные ферменты, литературный источник
$\frac{(K \text{ кат}) 1}{(K \text{ м}) 1}$	$0,544 \pm 0,030 \text{ мкмоль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$	$0,00091 - 11,6 \text{ мкмоль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ [17]
$\frac{(K \text{ кат}) 2}{(K \text{ м}) 2}$	$1,90 \pm 0,11 \text{ мкмоль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$	$0,56 - 39,1 \text{ мкмоль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ [17]
$\frac{(K \text{ кат}) 3}{(K \text{ м}) 3}$	0	$0,0042 - 0,0046 \text{ мкмоль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ [17]
(K кат) 4	$12,6 \pm 2,5 \text{ с}^{-1}$	$9,8 - 19,2 \text{ с}^{-1}$ [15, 17]
(K кат) 5	$126 \pm 25 \text{ с}^{-1}$	$120 - 208 \text{ с}^{-1}$ [15, 17]
(K м) 4	(K м) 4 = (K м) 5 = 200 мкмоль	190 мкмоль для фактора XIIa [15]
(K м) 5		200 мкмоль для калликреина [10]
α	$165 \pm 10 \text{ мкмоль/ед. Е}$	$185 - 210 \text{ мкмоль/ед. Е}$ [15, 17]
β	$13,4 \pm 1,0$	
(XIIa) ₀	$(XIIa)_0 = (K)_0 = 1,50 \pm 0,24 \%$	в чистых препаратах фактора XII и прекалликреина:
(K) ₀	при S = 62,5 мкмоль; $(XIIa)_0 = (K)_0 = 1,40 \pm 0,05 \%$ при S = 120,0 мкмоль; $(XIIa)_0 = (K)_0 = 0,79 \pm 0,27 \%$ при S = 240,0 мкмоль	$(XIIa)_0 = 0,2 - 0,9 \%$ [15] $(XIIa)_0 = 0,08 \%$ [17] $(K)_0 = 0,1 \%$ [17]

Примечание. ед. Е — единица экстинкции; $(XIIa)_0 = \frac{XIIa \cdot 100\%}{XII + XIIa}$;

$(K)_0 = \frac{K \cdot 100\%}{PK + K}$; S — хромогенный субстрат.

опытов с тем, однако, условием, чтобы получаемые значения параметров не противоречили литературным данным.

Для каждой группы опытов, проделанных с одной и той же плазмой крови, были рассчитаны серии параметров. Усредненные параметры для опытов с концентрациями хромогенного субстрата 62,5; 120,0; 240,0 мкмоль по сравнению с литературными значениями представлены в таблице. С учетом разброса концентраций ферментов в разных группах опытов все параметры согласуются с соответствующими литературными значениями. Расчетный параметр, характеризующий реакцию аутоактивации фактора XII — $\frac{(K \text{ кат})}{(K_m)} \cdot 3$, равен нулю. Это означает, что в условиях

опыта процесс контактной активации в плазме крови может быть описан без учета вклада реакции 3. Наглядным подтверждением данного положения на рис. 1 (А, Б, В) является удовлетворительное совпадение экспериментальных и теоретических кривых роста экстинкции. Более или менее значительный вклад аутоактивационной реакции или каких-либо других механизмов, не учтенных представленной моделью (уравнения 6—9), не позволил бы с помощью известных констант описать данные эксперимента и проявился бы систематическим несовпадением экспериментальных и теоретических графиков. В данном случае систематическое отклонение не превосходило погрешности эксперимента. Оценку относительного вклада в образование фактора XIIa и калликреина (по их действию на хромогенный субстрат) аутоактивационного и других вероятных механизмов, отличных от реципрокной активации (реакции 1 и 2), производили по формуле $\frac{\Delta E}{E_{\text{макс}}} \cdot 100\%$, где ΔE —

минимальная максимальная погрешность, а $E_{\text{макс}}$ — наибольшая экстинкция при концентрации субстрата 62,5 мкмоль. Полученная по формуле величина составляла в среднем 7% и была сопоставимой со вкладом аутоактивационной реакции (1—24%) в продукцию фактора XIIa калликреином, зафиксированного в системе очищенных факторов (XII+K) [17].

На рис. 1 (Г, Д, Е) представлены рассчитанные графики изменения относительного содержания фактора XIIa и калликреина в течение опыта при концентрациях хромогенного субстрата 62,5; 120,0 и 240,0 мкмоль. Из таблицы и рисунков видно, что с ростом применяемой концентрации субстрата падает относительное содержание активных факторов в начальный момент времени и снижаются уровни максимумов кривых. Поскольку происхождение максимумов связано с уравниванием скоростей образования активных ферментов и их ингибированием окрашенным продуктом реакций 4 и 5, зависимость относительных содержаний фактора XIIa и калликреина от концентрации субстрата достаточно очевидна. Аналогично объясняется и зависимость исходных уровней активных ферментов от концентрации субстрата, хотя сам вопрос о происхождении инициальной ферментативной активности остается открытым.

ВЫВОДЫ

1. Образование активных ферментов контактной фазы свертывания крови, фактора XIIa и калликреина, при соприкосновении плазмы крови человека с чужеродной поверхностью (кварц) осуществляется преимущественно ($\geq 93\%$) механизмом реципрокной активации, запускаемым следовыми количествами фактора XIIa и (или) плазменного калликреина. Таким образом, основной механизм активации ключевых факторов внутреннего пути гемостаза и кининогенеза идентичен как для очищенных факторов, так и для плазмы крови.

2. Ингибитор фактора XIIa из кукурузных зерен и ингибитор калликреина контрикал даже в очень высоких концентрациях не обеспечивают полного подавления контактной фазы свертывания в плазме крови человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Базара М., Шетти К. Нелинейное программирование. Теории и алгоритмы. М., Мир, 1982.
2. Байшев И. М., Зубаиров Д. М. Гематол. и трансфузиол., 1986, 4, 32.
3. Корниш-Боуден Э. Основы ферментативной кинетики. М., Мир, 1979.
4. Сыновец А. С., Левицкий А. П. Ингибиторы протеолитических ферментов в медицине. Киев, Здоров'я, 1985.
5. Ratnoff O. D., Saito H. J. Lab. and Clin. Med., 1982, 100, 248.
6. Cochrane C. G., Griffin J. H. Adv. in Immunol., 1982, 33, 241.
7. Greengard J. S., Griffin J. H. Thromb and Haemost., 1981, 46, 1.
8. Heimark R. L., Kurachi K., Fujikawa K., Davie E. W. Nature (London), 1980, 286, 456.
9. Hoiijma Y., Pierce J. V., Pisano J. J. Thromb. Res., 1980, 20, 149.
10. Lottenberg R., Christensen U., Jackson C. M., Coleman P. L. Methods in Enzymology, 1981, 80, 341.
11. Mandie R. J., Kaplan A. P. Journal Biol. Chem., 1977, 252, 17.
12. Ratnoff O. D.,

Moneme V. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1979, 166, 2.—13. Revac S. D., Cochrane C. G., Griffin J. H. J. Clin. Invest., 1977, 59, 1167.—14. Schapira M., Scott C. F., Colman R. W. Biochemistry, 1981, 20, 2738.—15. Silverberg M., Dunn J. T., Garen L., Kaplan A. P. J. Biol. Chem., 1980, 255, 15.—16. Sugo T., Hamaguchi A., Shimada T. et al. Ibid., 1982, 92, 689.—17. Tankersley D. L., Finlayson J. S. Biochemistry, 1984, 23, 273.—18. Yarovaya G. A., Dotsenko V. L., Orekhovich V. N. et al., Clin. chim. Acta, 1979, 93, 321.

Поступила 17.04.86.

УДК 616.124.3—007.61+616.155.191+616.24—008.47 +616.8—009.836.12—056.52]—072.7

О ЗНАЧЕНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ПИККВИКСКОГО СИНДРОМА

Э. В. Пак, В. М. Андреев

Кафедра терапии № 1 (зав.—проф. Л. А. Щербатенко) и кафедра функциональной диагностики (зав.—проф. В. М. Андреев) Казанского института усовершенствования врачей имени В. И. Ленина

Ожирение, как известно, нередко сочетается с атеросклерозом и гипертонической болезнью и характерной для них левожелудочковой недостаточностью. Нарушение жирового обмена в нашем представлении меньше всего ассоциируется с легочным сердцем, то есть с гипертрофией и дилатацией правого сердца, с развитием правожелудочковой недостаточности.

Одна из редких форм легочного сердца, возникающая у больных с ожирением в результате развития альвеолярной гиповентиляции на почве высокого стояния диафрагмы и ограничения ее подвижности, получила название пикквикского синдрома. Название навеяно образом мальчика Джо, одного из героев романа Диккенса «Посмертные записки Пикквикского клуба», страдавшего ожирением и непреодолимой сонливостью [3, 4, 7, 8].

Пикквикский синдром характеризуется выраженным ожирением, сонливостью (дневной), периодическим дыханием во время ночного сна, цианозом, полицитемией, гипертрофией правого желудочка, одышкой, снижением минутного объема дыхания, объема альвеолярной вентиляции, насыщения крови кислородом, гиперкапний, правожелудочковой недостаточностью. При данном страдании наблюдается так называемое экзогенное алиментарное ожирение с преимущественным отложением жира в подкожной клетчатке передней брюшной стенки. Такой тип отложения жира ведет к повышению внутрибрюшного давления, что вызывает подъем диафрагмы и, как следствие, альвеолярную гиповентиляцию. Содержание кислорода в альвеолярном воздухе при этом снижается, а углекислоты повышается, что обуславливает спазм легочных артериол (рефлекс Савицкого—Трегубова или Эйлера—Лильестранда). Активное сужение легочных артериол, повышение вязкости крови вследствие полицитемии являются основой возникновения легочной гипертензии. Развивается легочное сердце. Альвеолярная гиповентиляция приводит к повышению напряжения углекислоты и падению насыщения артериальной крови кислородом, гипоксия — к эритроцитозу. Сонливость расценивается как симптом гиперкапнии, которая оказывает влияние не только на дыхательный центр, но и на центральную нервную систему в целом. Дневная сонливость — один из основных симптомов, заставляющих больных обращаться к врачам. Выраженность сонливости зависит от степени ожирения [5, 6].

Характерные признаки (ожирение, сонливость, одышка, цианоз), отсутствие при этом заболеваний сердца и легких позволяют заподозрить пикквикский синдром [1, 2]. Но окончательный диагноз устанавливается только при функциональном исследовании: необходимо доказать наличие альвеолярной гиповентиляции. При этом синдроме минутный объем дыхания и объем альвеолярной вентиляции значительно снижены, то есть они менее 100% по отношению к должным величинам, что выявляется при спирографии.

В диагностике осложнения пикквикского синдрома (компенсированного и декомпенсированного легочного сердца) имеют значение ЭКГ и рентгенологическое исследование, определение венозного давления, скорости кровотока, измерение давления в легочной артерии.

В течение последних лет мы наблюдаем за 4 больными с пикквикским синдромом с одинаковой клинической картиной.