

# О НЕПРЕРЫВНОСТИ ПРОЦЕССА ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ В ОРГАНИЗМЕ

Д. М. Зубаиров

Кафедра фармакологии (зав.— доц. Т. В. Распопова) и кафедра патологической физиологии (зав.— проф. М. А. Ерзин) Казанского медицинского института

Подавляющее большинство исследований свертывающей системы крови направлено на выяснение закономерностей гемокоагуляции *in vitro*. Сегодня мы еще не можем ответить, насколько эти закономерности приложимы к крови, циркулирующей в организме, чтобы решить вопросы этиологии, патогенеза и терапии тромбозов и геморрагических диатезов.

Исследователи, занимающиеся проблемой свертывания крови, исходят из того, что нормально кровь внутри сосудов не свертывается, а всякое внутрисосудистое свертывание или склонность к нему рассматривают как патологию.

Это положение с вытекающими из него следствиями ясно формулируется в последних монографических обобщениях исследований по свертыванию крови как неизблемый принцип. В частности, Я. В. Белик и Е. Л. Ходорова (2) пишут: «Плазма крови высших млекопитающих животных в норме содержит весь необходимый для ее свертывания комплекс компонентов, находящихся, однако, в форме неактивных предшественников. Поэтому в нормальных условиях при сохранении целостности эндотелия кровеносных сосудов свертывание не происходит». А. А. Маркосян (16) указывает, что в циркулирующей крови тромбина не содержится. Прямое доказательство такого положения усматривается в широко известном опыте с перевязкой сосуда между двумя лигатурами, в котором кровь часами может оставаться жидкой.

В ходе экспериментальной работы по изучению свертывающей системы крови при острых кровопотерях мы столкнулись с фактами, которые противоречат этому установленному представлению о стабильном состоянии циркулирующей в организме крови. Описанию и интерпретации этих наших наблюдений и посвящено дальнейшее изложение.

## МЕТОДИКА

Опыты ставились на кроликах обоего пола весом около 3 кг, натощак, без наркоза. Кровь для исследования брали из бедренной артерии при помощи мерных силиконированных канюль и в дальнейшем обрабатывали только в силиконированной посуде, не активирующей свертывания крови. Такая техника, подробно описанная в нашей предыдущей работе (5), позволяет получать свежую кровь без изменения ее свойств, без примеси посторонних тканевых элементов. Для стабилизации кровь смешивали с 1,34% раствором оксалата натрия в отношениях 9:1 и 4:1 или с 3,8% раствором цитрата натрия в тех же отношениях. Время свертывания определяли по способу Базарона в аппарате с автоматической терморегуляцией и по способу Ли-Уайт в силиконированных пробирках. После взятия проб крови производили быстрое кровопускание из расчета 1,25% веса тела кролика, что составляет 25% общего количества крови. В опытах по изучению действия малых количеств тромбина применяли препарат тромбина, изготовленный в Ленинградском институте переливания крови (17). Стандартизацию тромбина производили на растворе фибриногена по Сигерсу (41). Результаты анализировали статистически (18).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

### *1. Наличие тромбина в циркулирующей крови после кровопускания*

Как и в предыдущих исследованиях (3—8, 21), кровопускание у кроликов закономерно сопровождалось значительным ускорением свертывания крови, что, по нашим данным (6, 7), не обусловлено увеличением количества протромбина, фактора V, тромботропина, факторов VII и VIII и может наблюдаться у животных с нарушенным под действием дикумарина синтезом протромбина, тромботропина, факторов VII, IX и X.

В ходе исследований мы обратили внимание на то, что после кровопускания применение антикоагулянтов, связывающих ионизированный кальций, не предотвращает свертывание крови, даже если растворы стабилизаторов добавлены в отношении 1 : 4, а не 1 : 9, как это вообще рекомендуется. При отделении форменных элементов от плазмы центрифугированием при комнатной температуре обнаруживаются нити фибрина, которые иногда охватывают всю плазму. Предотвратить такое свертывание удается лишь охлаждением крови до  $-1^{\circ}\text{C}$ . Плазма, полученная центрифугированием при такой температуре, не содержит фибрина, но, будучи отделена от форменных элементов и оставлена при комнатной температуре, несмотря на отсутствие ионизированного кальция, быстро свертывается. Кровь того же животного, взятая до кровопускания, в тех же условиях не обнаруживает признаков свертывания.



Рис. 1. Нити фибрина в просвете бедренной артерии. Микрофото. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение  $40 \times 10$ .

Образование сгустков в цитратной и оксалатной крови и плазме, несмотря на соблюдение всех необходимых предосторожностей, исходя из современных взглядов на процесс гемокоагуляции, может быть объяснено лишь наличием в циркулирующей крови тромбина. Антикоагулянты, связывающие ионизированный кальций, могут лишь задерживать активацию протромбина, но не могут нейтрализовать преформированный тромбин. Способностью быстро нейтрализовать тромбин обладает гепарин. Действительно, в наших опытах добавление гепарина предотвращало свертывание крови и плазмы, полученных после кровопускания. Феномен свертывания оксалатной и цитратной крови, взятой после кровопускания, не является случайным, он был отмечен в 83 опытах. Наличие тромбина в кровотоке было проверено и другим способом: после кровопускания кровь в изолированных сегментах бедренной артерии и бедренной вены обнаруживала признаки свертывания (рис. 1).

## 2. Количественное определение тромбина в циркулирующей крови

В 10 опытах на кроликах производилось титрование тромбина, циркулирующего в крови после кровопускания. Вначале у животных определяли время свертывания крови и получали по 10 мл крови, стабилизированной раствором оксалата натрия в отношении 1 : 4. Затем производили кровопускание. После констатации резкого ускорения свертывания крови (в 2—3 раза) при помощи свежесиликонированных мерных канюль из бедренной артерии получали 2 порции крови по 1 мл, которые тотчас смешивали с 0,25 мл раствора оксалата натрия в силиконированных пробирках. Пробы экспонировали при температуре 37° и 21° С. В обеих пробах с 30-секундными интервалами определяли признаки свертывания. Через 4—40 минут при температуре 21° сгусток, охватывающий все количество крови или только часть ее, обнаруживался во всех опытах. При температуре 37° в 3 случаях из 10 макроскопически сгусток не был обнаружен, а в остальных 7 сгусток был менее плотным, чем при температуре 21°. Величину образующегося сгустка измеряли путем его извлечения стеклянной палочкой, осторожного отжимания, отмывания, высушивания и взвешивания (22). В большинстве случаев вес сгустка колебался от 0,6 до 1,2 мг. После извлечения сгустка добавление тромбина или рекальцификация крови вновь вызывали свертывание. Повторно образующийся сгусток значительно больше, чем образующийся «спонтанно». Отношение между их весами колебалось от 1 : 18 до 1 : 70. Это означает, что циркулирующий в крови после кровопотери тромбин может вызвать свертывание лишь небольшой части фибриногена.

Одновременно в 10 силиконированных пробирок наливали по 1 мл стабилизированной крови от того же животного. В каждую пробирку прибавляли в убывающих количествах—от 0,1 до 0,00001 единицы—тромбин. В результате обнаружено, что для получения в стабилизированной оксалатной крови сгустка, равноценного получающемуся в процессе «спонтанного» свертывания после кровопускания, на 1 мл крови необходимо от 0,0001 до 0,05 единицы тромбина. Из этого следует, что лишь ничтожная часть протромбина в каждый данный момент после кровопускания находится в активированном состоянии.

Обнаруженный факт циркуляции тромбина в крови после кровопотери хорошо согласуется с нашими прежними результатами изучения свертывающей системы крови. Нами было найдено (7), что после кровопотери:

- 1) уменьшается количество антигемофильического глобулина — добавление к крови тромбина вызывает такое же действие (25, 37);
- 2) увеличивается адгезивная способность кровяных пластинок — тромбин вызывает такое же действие (33);
- 3) уменьшается активность антитромбина II — тромбин инактивирует антитромбин II (27);
- 4) уменьшается протромбиновый индекс Квика — это уменьшение, видимо, обусловлено потреблением части протромбина, которая превращается в тромбин;
- 5) резко ускоряется свертывание крови, что, видимо, тоже является результатом циркуляции в кровотоке тромбина.

## 3. Физиологическая активность малых количеств тромбина

Для того, чтобы выяснить некоторые особенности физиологической активности малых количеств тромбина, мы проделали 2 серии опытов. В первой серии мы изучали влияние на свертываемость крови подпороговых доз тромбина, то есть не вызывающих образования видимого сгустка. В этих опытах показателем свертываемости крови служило время рекальцификации оксалатной плазмы кроликов и цитратной плазмы человека. В таблице 1 приведены результаты опытов с человеческой плазмой.

№ п/п	Количество плазмы	Количество добавляемого тромбина	Время рекальцификации после инкубации при 21°		
			30 сек	1 час	4 часа
1	1 мл	0	244 сек	248 сек	246 сек
2	1 мл	0,00001 ед.	248 сек	232 сек	248 сек
3	1 мл	0,0001 ед.	245 сек	230 сек	230 сек
4	1 мл	0,001 ед.	190 сек	195 сек	250 сек
5	1 мл	0,01 ед.	186 сек	сгусток через 40 мин сгусток через 3 мин	
6	1 мл	0,05 ед.	112 сек		

Из таблицы видно, что 0,001 ед. тромбина, не вызывая видимого свертывания, значительно укорачивает время рекальцификации. Принципиально аналогичные результаты получены в опытах с кроличьей плазмой. Из этих опытов можно заключить, что малые дозы тромбина в крови, не вызывая образования макроскопического сгустка, могут проявляться в повышенной свертываемости крови.

Выше мы отмечали, что «спонтанное» свертывание оксалатной и цитратной крови, полученной у животных, перенесших кровопускание, распространяется не на весь фибриноген крови, а лишь на часть его. Это, очевидно, связано с наличием в крови лишь незначительного количества тромбина. Для проверки этого вывода мы проделали 50 опытов, в которых изучали влияние температуры и количества тромбина на образование фибрина в человеческой плазме. Результаты этих опытов представлены в таблице 2.

Таблица 2

Количество плазмы	Количество добавляемого тромбина	Количество образующегося фибрина	
		при 21° С	при 37° С
1 мл	0,05 ед.	2,73 ± 0,047 мг	1,25 ± 0,094 мг
1 мл	0,01 ед.	1,007 ± 0,1059 мг	0

Из таблицы видно, что при действии малых доз тромбина вес выпавшего фибрина зависит от количества фермента. В этих опытах, как и при «спонтанном» свертывании оксалатной крови, обнаружилось, что одно и то же количество тромбина вызывает при 21° значительно большее образование фибрина, чем при 37°. При 21° 0,05 ед. тромбина вызывает образование сгустка, содержащего в 2 раза больше фибрина, чем при температуре 37° ( $P < 0,001$ ), а при действии 0,01 ед. тромбина при 37° макроскопически сгусток вообще не обнаруживался, тогда как при 21° он образуется. Исходя из данных о температурном оптимуме действия антитромбина (19, 42), меньшее свертывающее действие тромбина, а также образование меньших сгустков в процессе «спонтанного» свертывания оксалатной и цитратной крови при 37° можно объяснить инактивацией малых количеств тромбина антитромбином. При 21° тромбин подвергается более медленному разрушению и поэтому успевает проявить свое ферментативное действие на фибриноген.

#### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Таким образом, после острой кровопотери обнаруживается резкое повышение свертываемости крови, обусловленное появлением в крови вполне измеримого количества тромбина. Как же объяснить, что циркулирующий в крови, в том числе и в крупных сосудах, тромбин не ведет, за исключением некоторого числа случаев (8, 6), к массивному смер-

тельному свертыванию? Появление более или менее значительного количества активного тромбина с точки зрения аутокаталитического хода процесса свертывания крови должно было бы привести к свертыванию всей крови. Очевидно, закономерности, обнаруженные в экспериментах *in vitro*, в данном случае не применимы для объяснения процессов, происходящих *in vivo*. Два важных фактора отличают условия, в которых кровь находится *in vivo*, от условий *in vitro*: 1) свойства контактной поверхности и 2) непрерывное движение крови.

К сожалению, из-за больших технических трудностей влияние эндотелия на свертывающую систему подробно пока еще не изучено. Во всяком случае, предполагается (34), что эндотелий, обладая отрицательным зарядом, не активирует фактор контакта, в то время как поверхность стекла активирует через фактор Хейджемена (26, 38—40) свертывающую систему крови.

В экспериментах *in vitro* реакции, ведущие к свертыванию крови, продолжаются до тех пор, пока не свернется основная масса фибриногена. *In vivo* непрерывная циркуляция крови через систему крупных и мелких трубок создает условия для частой фильтрации крови. Комочки фибрина и тромбоцитов с адсорбированным на их поверхности тромбином при прохождении через мелкие сосуды могут в них задерживаться. Поскольку капиллярное ложе чрезвычайно обширно, закупорка некоторой части капилляров может быть компенсирована за счет других, соседних с ними сосудов.

При свертывании крови, излившейся из кровеносного сосуда, в том числе и в экспериментах *in vitro*, благодаря высокоактивной контактной поверхности (а в тканях еще ввиду наличия тканевого тромбопластина) происходит быстрое, подобное вспышке, образование значительного количества тромбина в ограниченном объеме крови. Большая скорость образования тромбина приводит к тому, что некоторое время система антитромбинов не успевает инактивировать весь тромбин, и именно в это время происходит ферментативное превращение фибриногена в фибрин. Затем постепенно медленно действующий антитромбин разрушает тромбин.

При нормальном кровообращении в крови существует равновесие между свертывающими и противосвертывающими импульсами. Однако, на наш взгляд, это равновесие не носит статический характер, как это вытекает из распространенного взгляда на свертывающую систему как на заведенную пружину, для срабатывания которой необходим чрезвычайный внешний стимул. Накопленные к настоящему времени клинические и экспериментальные наблюдения дают основания полагать, что это равновесие носит динамический характер, то есть непрерывно происходят активация и связанная с ней инактивация факторов свертывания. Правда, интенсивность этих процессов гораздо менее значительна по сравнению с процессом экстравазкулярного свертывания.

Какие же факты свидетельствуют о непрерывном функционировании свертывающей системы крови?

Во-первых, это целая группа геморрагических диатезов, обусловленных нарушениями в свертывающей системе крови. Не вдаваясь в подробности, можно отметить, что нарушение некоторых звеньев механизма коагуляции приводит не столько к замедлению свертывания крови, сколько к нарушению нормального функционирования эндотелия капилляров, который становится хрупким и начинает пропускать через свои мембраны форменные элементы крови. Видимо, факторы свертывания участвуют не только в коагуляции излившейся при ранении крови, но и в поддержании нормального уровня проницаемости и прочности сосудистого эндотелия. Вполне вероятно, что роль отдельных факторов свертывания неравнозначна при этих двух типах функционирования свертывающей системы крови. Например, недостаток фактора

Хейджемена не приводит к патологической порозности сосудов, в то время как дефицит протромбина и кровяных пластинок, несомненно, ведет к ней. Схематически эти два типа функционирования свертывающей системы крови представлены на рис. 2.



Рис. 2.

Во-вторых, на непрерывное функционирование свертывающей системы крови указывает высокая интенсивность процессов разрушения и восстановления факторов свертывания крови в организме. Так, продолжительность жизни кровяных пластинок определяется в 4—9 дней (32, 35).

Известно также, что если денатурировать тромбином весь фибриноген в организме, то нормальный уровень этой фракции белков восстанавливается через 24 часа (28). По опытам Л. Горецкого (23, 24), существует артерио-венозная разница в концентрации фибриногена. Опираясь на эти данные, Кери-Санто (29) высчитал, что продолжительность жизни молекулы фибриногена равна 5 минутам.

Широко известна из опыта антикоагулянтной терапии препаратами типа дикумарина высокая скорость обновления протромбина и фактора VII. Уже через 24 часа после введения большой дозы антагонистов витамина К наблюдается катастрофическое падение уровня протромбина и фактора VII. И напротив, после отмены антикоагулянтов, особенно если еще дополнительно вводить витамин К, нормальный уровень активности протромбина и фактора VII восстанавливается в пределах 24 часов. Интенсивность обмена протромбина столь значительна, что Кальо (1) сумел доказать существование артерио-веноз-

ной разницы его концентрации. Эти данные позволили ему считать, что важное место в разрушении протромбина занимает эндотелий мелких сосудов.

Установлено, что скорость разрушения фактора V равна 2—3 дням (36), а фактора VIII — 24—48 часам (20).

Анализируя литературные данные о продолжительности жизни некоторых факторов свертывания, Кери-Санто пришел к выводу о том, что они потребляются в процессе внутрисосудистого свертывания, а продукты этого свертывания поглощаются ретикуло-эндотелиальной системой. На наш взгляд, наиболее вероятное объяснение столь интенсивного обмена названных факторов тоже следует усматривать в их потреблении в процессе непрерывного свертывания, осуществляющегося в нормальном организме на особо низком уровне. Назначение такого непрерывного свертывания, как уже указывалось, заключается в поддержании определенного уровня проницаемости (прочности) эндотелия кровеносных сосудов.

Наконец, с точки зрения непрерывного свертывания крови получает объяснение «избыточное» содержание в крови протромбина, фактора V, фактора VIII и др. Все исследователи подчеркивают, что для достаточно быстрого свертывания излившейся крови совсем не нужна столь высокая концентрация некоторых факторов свертывания, какая существует в организме. Такая большая концентрация факторов свертывания крови, вероятно, необходима для создания условий для активации свертывающей системы крови при отсутствии высокоэффективной контактной поверхности.

Не исключена возможность, что в поддержании непрерывного свертывания крови принимает участие тканевая тромбопластин, поступающий в кровоток в небольших количествах, а также содержащийся в форменных элементах крови. Во всяком случае, известны примеры поступления в кровоток больших количеств тканевого тромбопластина, ведущие к синдрому острого дефибрирования, например, при отслоении плаценты, когда плацентарный материал, обладающий тромбопластической активностью, поступает в кровь матери, при резекции легких, при злокачественных опухолях поджелудочной железы, легких, предстательной железы.

В экспериментах с препаратами очищенного протромбина установлено, что даже при отсутствии активаторов может происходить его превращение в тромбин (30, 31). Тем более в кровотоке живого организма, где не исключено образование тромбопластина хотя бы из постоянно разрушающихся и обновляющихся клеток крови и эндотелия, а ргогi трудно допустить, что система, содержащая все необходимое для свертывания, совершенно не функционирует.

Теперь вернемся к основному аргументу, говорящему в пользу статического состояния свертывающей системы крови: опыту с сохранением жидкой крови в изолированном сегменте крупного сосуда. Приведенные нами в этой статье эксперименты свидетельствуют о том, что физиологическое действие малых количеств тромбина проявляется не в образовании массивного сгустка, с которым привыкли иметь дело исследователи, а лишь в частичном свертывании или в повышении свертываемости крови. По реакции образования сгустка трудно выявляется наличие малых количеств тромбина, особенно при температуре тела. Макроскопическая регистрация отсутствия сгустка не является достаточным критерием для утверждения об отсутствии очень малых количеств тромбина. Для обнаружения непрерывного функционирования свертывающей системы крови, видимо, необходима специальная методика, направленная на выявление чрезвычайно малых количеств тромбина. Возможно, что в процессе непрерывного частич-

ного свертывания крови молекулы денатурированного фибриногена не полимеризуются, а удаляются из кровотока в виде фибрин-мономера или же на другой промежуточной стадии.

Равновесие между активирующими и тормозящими влияниями достигается не только ограничением возможностей для образования тромбина, но и путем нейтрализации продуктов, образующихся при непрерывном функционировании свертывающей системы. Как известно, в организме, кроме активаторов свертывания, вырабатываются и его антагонисты. Прежде всего, это система антитромбинов, из которых наибольшее значение имеют антитромбин I (фибриноген, адсорбирующий на своей поверхности тромбин), антитромбин II (гепарин с кофактором, которые, во-первых, непосредственно инактивируют тромбин и, во-вторых, увеличивают адсорбцию тромбина фибриногеном), антитромбин III (белок крови, обладающий способностью постепенно инактивировать тромбин). Все разновидности антитромбинов действуют сочетанно. Вначале, ввиду наибольшего сродства, тромбин адсорбируется на фибриноген, на интенсивность адсорбции влияет антитромбин II. Затем происходит постепенное разрушение тромбина антитромбином III. В плазме имеется достаточно антитромбина, чтобы инактивировать в полтора раза большее количество тромбина, чем то, которое может образоваться, если весь протромбин превратить в тромбин. Роль антитромбиновой активности крови в регулировании внутрисосудистого свертывания демонстративно видна в наших опытах с кровопусканием, когда при температуре тела, оптимальной для действия антитромбина III, не удавалось обнаружить макроскопического свертывания оксалатной крови, а при ослаблении его действия охлаждением находили сгусток.

С точки зрения медленного непрерывного свертывания, ускорение свертывания крови после острой кровопотери — это сдвиг динамического равновесия в сторону преобладания активирующих влияний, когда количество образующегося в крови тромбина начинает превышать его нормальный уровень. Причиной подобного рода сдвига может быть либо поступление в кровоток в повышенном количестве тканевого тромбопластина, либо изменение свойств эндотелия в сторону усиления его активирующего влияния.

Появление в крови избыточного количества тромбина рефлекторно возбуждает к действию физиологическую антисвертывающую систему, которая детально изучается Б. А. Кудряшовым и сотрудниками (9—15). Кроме тормозящего влияния прямых антагонистов свертывания крови, при чрезмерном образовании тромбина происходит уменьшение фибриногена, протромбина, антигемофилического глобулина, тромбоцитов либо путем потребления, либо путем аутокаталической инактивации. В большинстве случаев таким образом удается достичь нового уровня равновесия, так что отложение фибрина замедляется, а затем уменьшается из-за увеличения фибринолитической активности крови (12). Однако такое равновесие менее устойчиво, и оно при устранении причины сдвига стремится к исходному положению. Если же противосвертывающая система не в состоянии достаточно эффективно противостоять избыточному образованию тромбина, то может развиваться тромбоз, особенно в участках с замедленным кровотоком и поврежденным эндотелием.

Развиваемая в этой статье динамическая концепция медленного непрерывного свертывания крови в кровотоке, на наш взгляд, лучше объясняет накопленные экспериментальные факты и клинические наблюдения в области физиологии и патологии свертывания крови, чем широко распространенный взгляд на статическое состояние свертывающей системы крови.

В заключение пользуюсь случаем принести свою глубокую благодарность старшим лаборантам И. А. Студенцовой и К. Низамутдиновой за помощь в работе.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Багдасаров А. А., Кост Е. А. Клин. мед., 1955, 33, 7.—2. Белик Я. В., Ходорова Е. Л. Биохимия свертывания крови, Киев, 1957.—3. Джавадян Н. С. Булл. эксперим. биол. и мед., 1952, 8.—4. Зубаиров Д. М. Булл. эксперим. биол. и мед., 1957, 44, 11.—5. Он же. Влияние интरोцептивных рефлексов и функционального состояния высших отделов центральной нервной системы на свертываемость крови. Дисс., Казань, 1957.—6. Он же. Казанский мед. журн., 1960, 2.—7. Он же. Folia Haematologica, 1961, 78,1.—8. Ионкин Г. А., Попова Н. Н. Тр. Сталинградского мед. ин-та, 1945, 5.—9. Кудряшов Б. А. Клин. мед., 1958, 34, 10.—10. Он же. Вопр. мед. химии, 1960, 6, 1.—11. Он же и Калишевская Т. М. Докл. АН СССР, 1960, 131, 1.—12. Кудряшов Б. А., Пасторова В. Е. Докл. АН СССР, 1960, 130, 6.—13. Кудряшов Б. А., Улитина П. Д. Nature, 1958, 4632.—14. Кудряшов Б. А. Nature, 1959, 4684.—15. Он же и Улитина П. Д. Хирургия, 1959, 35, 2.—16. Маркосян А. А. Нервная регуляция свертывания крови. М., 1960.—17. Филатов А. Н., Богомолова Л. Г., Андрианова И. Г. Лечебные препараты из крови и их клиническое применение, Медгиз, Л., 1959.—18. Фишер Р. А. Статистические методы для исследователей. М., 1958.—19. Шведский Б. П. Физиол. журн. СССР, 1939, 26, 5.—20. Alexander V. Цит. по Я. В. Белики и Е. Л. Ходоровой.—21. Brücke. Virch. Arch. path. Anat. u. Physiol., 1857, 12.—22. Gohr H., Bötckes E. Einführung in das quantitative Arbeiten im klinischen Laboratorium, Berlin, 1957.—23. Gorecky L., Kovats J. Z. ges. exper. Med., 1942, 110, 4/5.—24. Gorecky L., Kenessey St. Z. ges. exper. Med., 1942, 111, 3.—25. Quick A., Hussey C., Harris J., Peters K. Am. J. Physiol., 1959, 197,4.—26. Hardisty R. M., Margolis J. Brit. J. Haematol., 1959, 5, 2.—27. Jürgens J. Klin. Wschr., 1957, 35.—28. Jürgens R., Studer A., Hei U. Physiol. Acta, 1948, 6, 130.—29. Keeri-Szanto M. Rev. Belge Path. et Med., 1952, 22, 2.—30. Laki K. Physiol. Rev., 1954, 34, 730.—31. Landaburu R. H., Seegers W. H. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1957, 94, 708.—32. Leckma S. H., Cohen F. A. Nature, 1955, 175, 552.—33. Moolten S. B., Vroman L., Vroman G. M. S. Am. J. Clin. Path., 1949, 19, 9.—34. O'Brien J. R. Sang., 1959, 30, 9.—35. Odell T. T., Tausche F. G., Furth S. Acta Haematologica, 1955, 13, 45.—36. Owen P. A. Lancet, 1947, 1, 2.—37. Rizza C., Walker W. Nature, 1957, 180, 143.—38. Soulier J.—P., Wartelle O., Menache D. Rev. Fran. Clin. Biol., 1958, 3, 3.—39. Soulier J.—P., Prou-Wartelle O. Rev. Fran. Clin. Biol., 1959, 4, 9.—40. Soulier J.—P., Prou-Wartelle O. Brit. J. Haematol., 1960, 6, 1.—41. Ware A. G., Seegers W. H. Am. J. Clin. Path., 1949, 19, 5.—42. Wöhlisch E. Erg. Physiol., 1940, 43, 174.

Поступила 10 сентября 1960 г.

## ОБ ИЗМЕНЕНИЯХ В КОАГУЛЯЦИОННОЙ СИСТЕМЕ КРОВИ ПРИ АНТИКОАГУЛЯЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

*Асс. С. И. Чижевская*

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

Опыт антикоагуляционной терапии показал, что контроль за ходом и глубиной действия антикоагулянтов по протромбиновому времени или протромбиновому индексу не вполне надежен. Причиной этого являются не только возможные технические погрешности и отсутствие стандартизации тромбопластина, но и сложность многозвеньевое «цепного» по характеру процесса коагуляции.

Бомон и Тарри на основании анализа 99 случаев кровотечений, при лечении антикоагулянтами отмечают совпадения кровотечения с «опасной гипопротромбинемией» всего в 18%, тогда как совпадение кровотечений с удлинением гепариновой пробы —