

го мозга — соответственно $[19,8 \pm 3,3 \text{ мкмоль/мин} \cdot \text{л}]$ и $[4,48 \pm 1,69 \text{ мкмоль/мин} \cdot \text{л}]$; $P < 0,001$. После резекции размозженной мозговой ткани активность фермента резко снижалась $[12,1 \pm 2,0 \text{ мкмоль/мин} \cdot \text{л}]$, что, по-видимому, было обусловлено существенным сокращением поступления в ликвор осколков клеточных мембран из зоны поврежденного мозга. Однако и к 19—21-м суткам после травмы активность 5'-нуклеотидазы у пациентов 2-й группы продолжала оставаться высокой $[10,8 \pm 2,3 \text{ мкмоль/мин} \cdot \text{л}]$. Вероятно, это можно расценить как свидетельство продолжавшейся нетравматической деструкции мозговой ткани, обусловленной нарушениями микроциркуляции и аутоаллергическими процессами.

Следует отметить, что у 3 пострадавших с очагами размозжения головного мозга менее 1 см в диаметре активность фермента в первые 3 суток после травмы была наименьшей $[7,2 \pm 1,1 \text{ мкмоль/мин} \cdot \text{л}]$. У 4 больных с массивными повреждениями мозга (диаметр очагов размозжения головного мозга более 3 см) активность фермента в указанные отрезки времени достигала максимума $[30,3 \pm 1,2 \text{ мкмоль/мин} \cdot \text{л}]$, что, как нам кажется, дает основание для заключения о наличии прямой корреляции между тяжестью травматического повреждения головного мозга и величиной активности фермента в ликворе больных.

Представляет интерес также факт повторного повышения активности фермента $[18,3 \pm 1,6 \text{ мкмоль/мин} \cdot \text{л}]$ в ликворе у 4 пострадавших на 10—12-е сутки после травмы. Анализ клинических проявлений послеоперационного периода у этих больных показал, что повышение активности фермента предшествовало манифестиации посттравматического энцефалита.

УДК 616.155.392.8:616.151.5

БИОХИМИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КРОВЯНЫХ ПЛАСТИНОК ПРИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

В. А. Егорова, О. Е. Белязо, Е. Г. Щербакова, М. Н. Блинов, З. Д. Федорова

Ленинградский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови
(директор — проф. Е. А. Селиванов) МЗ РСФСР

При миелопролиферативных заболеваниях наблюдаются структурные функциональные и биохимические изменения кровяных пластинок, приводящие в конечном счете к нарушению гемостаза. В осуществлении клеточных контактов, адгезии и рецепторной функции кровяных пластинок определенная роль принадлежит мембранным компонентам и, в особенности, гликопротеинам, терминальной частью которых, наряду с другими угле-

Таким образом, значительное повышение активности 5'-нуклеотидазы в ликворе в первые сутки после черепно-мозговой травмы может быть объективным критерием наличия очагов размозжения головного мозга.

ВЫВОДЫ

1. Активность 5'-нуклеотидазы в ликворе пострадавших с изолированной закрытой тяжелой черепно-мозговой травмой прямо связана с тяжестью поражения головного мозга.
2. Исследование активности фермента 5'-нуклеотидазы в ликворе в первые сутки после травмы может оказать помощь в диагностике размозжения головного мозга.
3. Повторный подъем активности фермента в ликворе пострадавших с острой изолированной закрытой тяжелой черепно-мозговой травмой свидетельствует об обострении или развитии деструктивного процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрушко И. А., Евсеев Е. М. // Казанский мед. ж. — 1983. — № 1. — С. 35—39.
2. Зотов Ю. В., Шедренок В. В. // Хирургия травматических внутричерепных гематом и очагов размозжения головного мозга. — Л., 1984.
3. Зубаиров Д. М., Андрушко И. А., Сторожев А. Л. // Кардиология. — 1974. — № 11. — С. 75—80.
4. Зубаиров Д. М., Андрушко И. А. // Методические рекомендации «Способ оценки тромбо-пластицемии по определению активности маркерного фермента 5'-нуклеотидазы». — Казань, 1987.
5. Методические рекомендации по применению унифицированных клинических лабораторных методов исследований (под ред. проф. В. В. Меньшикова). — М., 1973.
6. Фишер Р. А. // Статистические методы для исследователей. — М., 1958.
7. Фраерман А. П. // Вопр. нейрохир. — 1981. — № 3. — С. 3—7.

Поступила 10.05.88.

водами, являются сиаловые кислоты [12]. Сиаловые кислоты ответственны за специфическую рецепцию на поверхности клетки, время активного функционирования клетки, а также за межклеточные взаимодействия. При малигнизации показаны изменения сиалирования гликопротеинов мембранный поверхности клеток, приводящие к нарушению многих процессов, в том числе и таких, как межклеточная адгезивность и транспорт

метаболитов [6].

Немаловажное значение для функциональной активности кровяных пластинок имеет также пул адениннуклеотидов, в регуляции уровня которых определенная роль принадлежит ферменту, катализирующему превращение аденина в гипоксантин.

Целью настоящей работы являлось изучение взаимосвязи изменений уровня сиаловых кислот кровяных пластинок и нарушения регуляции пула адениннуклеотидов с показателями тромбоцитарного звена гемостаза (адгезивно-агрегационной и ретрактильной способностью кровяных пластинок) при хроническом миелолейкозе и идиопатическом миелофиброзе.

Исследования были проведены на тромбоцитах здоровых людей (20), больных хроническим миелолейкозом (14) и идиопатическим миелофиброзом (11), находящихся в стадии развернутых клинических проявлений.

Показатели гемокоагуляции и тромбоцитарного звена гемостаза определяли по методам, опубликованным в методических указаниях [5]. Кровяные пластинки выделяли методом ступенчатого центрифугирования [3]. Уровень сиаловых кислот устанавливали флюориметрическим методом [9], содержание белка — по Лоури. Активность аденазы кровяных пластинок оценивали радиохимическим методом в нашей модификации [4] и выражали ее в единицах, соответствующих числу наномолей образованного продукта реакции — гипоксантина на 1 г белка за 1 час.

Согласно литературным данным [13], в кровяных пластинках человека присутствует значительное количество пуриновых и пиридиновых производных, причем среди них преобладают адениловые нуклеотиды, занимающие одно из центральных мест в функции кровяных пластинок [10].

Хронический миелолейкоз относится к группе заболеваний, характеризующихся приобретенным дефицитом адениловых нуклеотидов в кровяных пластинках. Согласно полученным нами [2] и имеющимся в литературе [7] данным, содержание адениннуклеотидов в кровяных пластинках при этой патологии уменьшено и соотношение АТФ/АДФ выше, чем в норме. Имеет место также заметное снижение уровня высвобождающихся под влиянием агрегирующих агентов АТФ и АДФ в плазму. Однако до последнего времени дискутируется вопрос о том, что лежит в основе дефицита — нарушение тромбоцитообразования как следствие лейкозного процесса или повреждение кровяных пластинок в кровяном русле в результате реакции высвобождения.

В поддержании стабильных размеров пула свободных нуклеотидов в тканях существенную роль играют процессы как синтеза, так и распада. В распаде нуклеотидов, в частности аденина, может принимать участие аденаза —

фермент, катализирующий распад аденина с образованием гипоксантина и аммиака.

В табл. 1 представлены результаты определения активности аденазы и тотального содержания сиаловых кислот в кровяных пластинках доноров, а также больных хроническим миелолейкозом и идиопатическим миелофиброзом.

Таблица 1

Активность аденазы и уровень сиаловых кислот в кровяных пластинках доноров и больных хроническим миелолейкозом и идиопатическим миелофиброзом

Обследованные группы	Содержание сиаловых кислот, мкг/мг белка	Активность аденазы, ед.
Доноры	12,19 ± 0,11	0,08 ± 0,007
Больные хроническим миелолейкозом Р	18,45 ± 1,65 < 0,01	2,08 ± 0,18 < 0,01
Больные идиопатическим миелофиброзом Р	11,84 ± 0,92 > 0,05	0,08 ± 0,002 > 0,05

Как видно из данных таблицы, у больных хроническим миелолейкозом обнаружено значительное увеличение активности этого ферmenta.

Многочисленные сообщения последних лет свидетельствуют о существовании довольно четких различий в количественном и качественном составе ферментов, особенно их изоформ, между малигнизованными и нормальными тканями. В частности, показано увеличение активности аденазы в быстро-растущих тканях, ряде трансплантированных опухолей и эмбриональных тканях [4]. Наши результаты свидетельствуют также, что при лейкозной трансформации имеет место повышение активности аденазы в кровяных пластинках.

Возможно, что снижение уровня адениннуклеотидов в кровяных пластинках больных хроническим миелолейкозом связано с увеличением активности аденазы, приводящей к дефициту пула аденина, необходимого для синтеза АДФ и АТФ, то есть можно предположить, что при хроническом миелолейкозе недостаток пула адениннуклеотидов является результатом лейкозной трансформации.

В кровяных пластинках главным компонентом, содержащим основное количество сиаловых кислот клетки (около 70%), является гликопротеин GPIb. К настоящему времени функциональная роль этого гликопротеина не совсем ясна, но известно, что он служит рецептором при адгезии кровяных пластинок к субэндотелиальным структурам и в ристоцетин-индуцированной агрегации кровяных пластинок, требующей фактора Виллебранда в плазме [8]. Показано также, что полное удаление гликопротеина GPIb из

мембран кровяных пластинок ведет к уменьшению электрофоретической подвижности данных клеток [4].

Полученные нами данные, представленные в табл. 1, свидетельствуют о различном содержании сиаловых кислот в кровяных пластинках при хроническом миелолейкозе и идиопатическом миелофиброзе. При хроническом миелолейкозе отмечается повышение уровня сиаловых кислот. Обнаружение увеличения сиаловых кислот в кровяных пластинках больных хроническим миелолейкозом согласуется с данными авторов [11] о повышении сиалирования в опухолях различной локализации.

При идиопатическом миелофиброзе в кровяных пластинках содержание сиаловых кислот практически не отличается от такового донорских кровяных пластинок.

Показано, что некоторые поверхностные гликоконьюгаты связаны с дифференцировкой и малигнизацией клетки [9], при которых наблюдаются появление или исчезновение углеводных структур, в частности сиаловых кислот.

Наши данные свидетельствуют о различном содержании сиаловых кислот в кровяных пластинках при хроническом миелолейкозе и идиопатическом миелофиброзе. Отшнуровка кровяных пластинок при указанных заболеваниях происходит на разных стадиях созревания мегакариоцитов, что согласуется с полученными нами ранее данными [1] по изучению содержания циклических нуклеотидов, ответственных за регуляцию дифференцировки и пролиферации тромбоцитов при хроническом миелолейкозе и идиопатическом миелофиброзе.

В табл. 2 представлены результаты изучения коагуляционного и тромбоцитарного звеньев гемостаза при хроническом миелолейкозе и идиопатическом миелофиброзе. При идиопатическом миелофиброзе общий коагуляционный фон не нарушен, но отмечаются достоверное повышение концентрации фибриногена и снижение протромбинового индекса. Исследование тромбоцитарного звена гемостаза при идиопатическом миелофиброзе показало, что при этой патологии умеренно снижена как реакция высвобождения кровяных пластинок, так и первичный ответ на индуктор агрегации, о чем свидетельствует снижение агрегации с двумя дозами АДФ и коллагеном.

Функциональные изменения кровяных пластинок при данном заболевании были однодиаправленными и выражались в умеренном снижении (до 60—80%), что, по-видимому, не связано с изучаемыми биохимическими показателями кровяных пластинок, так как при идиопатическом миелофиброзе в кровяных пластинках практически не обнаружено разницы ни в содержании сиаловых кислот, ни в активности адениазы. Возможно, наблюдавшиеся при идиопатическом миело-

фиброзе сдвиги тромбоцитарного звена гемостаза обусловлены как сосудистыми, так и тканевыми факторами, поскольку при этой патологии часто изменяется функция некоторых органов, в частности печени, что подтверждается достоверным снижением протромбинового индекса.

При хроническом миелолейкозе, как свидетельствуют данные табл. 2, имеет место изменение как коагуляционного звена гемостаза, так и тромбоцитарного. Наблюдаются более значительные нарушения в тромбоцитарном звене гемостаза, а именно: снижение адгезивности кровяных пластинок, более выраженное нарушение агрегации тромбоцитов с АДФ и коллагеном, расстройство ретракции кровяного сгустка.

Биохимические основы происходящих при адгезии процессов весьма сложны и до конца не изучены. Однако известно, что решающую роль в адгезии играют мембранные ферментные системы — гликозил- и сиалилтрансферазы, для которых акцептором служат углеводы.

Таблица 2

Лабораторные показатели, характеризующие коагуляционное и тромбоцитарное звенья гемостаза у больных идиопатическим миелофиброзом и хроническим миелолейкозом

Показатели	Здоровые люди	Больные идиопатическим миелофиброзом	Больные хроническим миелолейкозом
Время свертывания крови, мин Р	8,4 ± 0,7	7,8 ± 0,7 >0,05	6,4 ± 0,4 >0,05
Время рекальификации, с Р	103,0 ± 2,0	114,8 ± 5,8 >0,05	111,5 ± 9,0 >0,05
Протромбиновый индекс, % Р	100,0 ± 0,9	83,4 ± 3,9 <0,01	87,5 ± 3,4 <0,01
Концентрация фибриногена, г/л Р	3,1 ± 0,9	4,3 ± 0,6 <0,02	4,9 ± 0,3 >0,05
Тромбиновое время, с Р	29,9 ± 0,2	33,7 ± 2,0 >0,05	31,4 ± 0,9 >0,05
Фибринолитическая активность, % Р	15,5 ± 0,7	15,0 ± 2,3 >0,05	13,5 ± 2,8 >0,05
Адгезивность тромбоцитов, % Р	26,1 ± 2,5	24,4 ± 3,4 >0,05	15,1 ± 1,6 <0,001
Агрегация тромбоцитов с АДФ, 10 ⁻⁶ М максимальная трансмиссия, % Р	14,1 ± 1,5	10,9 ± 0,3 0,01	23,6 ± 4,8 0,05
Агрегация тромбоцитов с АДФ, 0,5 · 10 ⁻⁵ М первая волна агрегации вторая волна агрегации Р	43,7 ± 3,9 18,4 ± 2,1	38,0 ± 1,9 >0,05 11,2 ± 2,1 <0,02	38,2 ± 5,0 >0,05 5,4 ± 1,1 <0,001
Агрегация тромбоцитов с коллагеном максимальная трансмиссия, % Р	75,3 ± 1,9	66,0 ± 0,4 <0,001	42,6 ± 8,1 <0,001
Ретракция кровяного сгустка, % Р	77,0 ± 11,0	62,6 ± 2,1 <0,001	54,1 ± 0,4 >0,05

водные группы коллагена и других структур тканевой поверхности, а необходимыми кофакторами — АДФ и ионы кальция. Согласно литературным данным, в сиалировании мембранных гликопротеинов определенная роль принадлежит гликазил- и сиалилтрансферазам, изоферментный спектр которых изменен при лейкозной трансформации [13]. Обнаруженные нами изменения в уровне сиаловых кислот в кровяных пластинках больных хроническим миелолейкозом, вероятно, косвенно отражают изменения активности сиалилтрансфераз при этом заболевании. Возможно, что в адгезии кровяных пластинок основную роль играют конформационные изменения мембранных гликопротеинов, связанные с увеличением содержания сиаловых кислот.

При хроническом миелолейкозе показана взаимосвязь изучаемых биохимических показателей кровяных пластинок с их функциональной активностью, а именно: повышение активности аденазы в кровяных пластинках коррелирует со снижением (до 30%) второй волны агрегации под влиянием АДФ и ослаблением (до 60%) агрегации под влиянием коллагена. Увеличение количества сиаловых кислот в кровяных пластинках при хроническом миелолейкозе сопровождается тенденцией к активации некоторых функциональных показателей — тенденцией к сокращению латентного периода АДФ-агрегации и к увеличению максимальной трансмиссии с повторной дозой АДФ.

Таким образом, результаты работы свидетельствуют о значительном нарушении тромбоцитарного звена гемостаза у больных как идиопатическим миелофиброзом, так и хроническим миелолейкозом, причем каждая па-

тология имеет свои особенности. Если при чисто наблюдаемых функциональных изменениях кровяных пластинок при хроническом миелолейкозе могут являться обнаруженные нами биохимические изменения кровяных пластинок, то нарушение тромбоцитарного звена гемостаза при идиопатическом миелофиброзе, вероятно, обусловлено какими-то эндогенными факторами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Егорова В. А., Беляева З. Н., Блинов М. Н.//Вопр. мед. химии.— 1978.— № 1. С. 28—32.
2. Егорова В. А., Блинов М. Н.//В кн.: Труды I Всероссийского съезда гематологов и трансфузиологов.— Л., 1980.
3. Луганова И. С., Егорова В. А., Сейц И. Ф.//Актуальные вопросы гематологии и переливания крови.— Л., 1963.
4. Соковнина Я. М., Дебов С. С.//Вопр. мед. химии.— 1976.— № 1.— С. 117—119.
5. Федорова З. Д., Котовщикова М. А., Щитикова А. С. и др.//Исследование факторов свертывания.— Методические рекомендации.— Л., 1971.
6. Cheng S., Levy D.//Arch. Biochem. Biophys.— 1979.— Vol. 196.— P. 424—429.
7. Gerrard J., Stoddard S.//Brit. J. Haematol.— 1978.— Vol. 40.— P. 597—607.
8. Judson A., Amstee D., Clapn J.//Biochem. J.— 1982.— Vol. 205.— P. 81—90.
9. Hammond K., Papermaster D.//Anal. Biochem.— 1976.— Vol. 74.— P. 292—297.
10. Holmsen H.//Ann. Rev. Physiol.— 1985.— Vol. 47.— P. 677—690.
11. Martin J.//Haemostasis.— 1982.— N. 11.— P. 128—131.
12. Phillips D.//Progr. Hemost. Thromb.— 1980.— Vol. 5.— P. 81—109.
13. Rossowski W., Sallalarivalava B.//Eur. J. Cancer Clin. Oncol.— 1983.— Vol. 19.— P. 1431—1437.

УДК 618.19—006.6:616.151.5

Поступила 26.05.87.

ИЗМЕНЕНИЯ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А. А. Акимов, В. В. Сигаев, Э. С. Саакян, Г. В. Чубаров

Центральная клиническая больница № 4 (главврач — канд. мед. наук
С. Ф. Шулешко), МПС СССР Москва

Радикальная мастэктомия по Халстэду, тем более в комплексе с лучевой терапией, неизбежно сопровождается отеком верхней конечности. Среди причин возникающего отека, как известно, ведущее значение имеют нарушение лимфообращения в верхней конечности, порождающее прямое или косвенное влияние на систему гемостаза. Вместе с тем также известно, что изменения в системе гемостаза в свою очередь играют большую роль в прогрессировании этого вида осложнения.

Целью настоящей работы явилось изучение нарушений свертывающей системы

крови при раке молочной железы после хирургического вмешательства и при развитии постмастэктомического отека.

Обследовано 156 больных до начала лечения и в разные сроки после операции (через 3, 14—16, 25—30 и 45—90 сут). Кроме того, было изучено состояние гемостаза у 50 больных, перенесших мастэктомию более полугода назад: 29 из них страдали постмастэктомическими отеками 0—II степени, а 21 — отеками III—IV степени.

Для решения поставленной задачи были использованы тесты, характеризующие основные показатели плазменного и клеточ-