

**КАЗАНСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ  
ЖУРНАЛ**

**ТОМ  
LXIX**

**5**

---

**1988**

Редакционная коллегия:

Д. М. Зубаиров (главный редактор),  
Д. К. Баширова, Е. В. Белогорская, У. Я. Богданович, М. Х. Вахитов,  
Д. С. Галеева, М. М. Гимадеев (зам. главного редактора), Л. А. Козлов,  
О. С. Кочнев (зам. главного редактора), И. А. Латфуллин, Р. И. Литвинов  
(отв. секретарь), И. З. Мухутдинов, И. Г. Низамов, Л. М. Рахлин, И. А. Са-  
лихов, М. Х. Файзуллин, А. Д. Царегородцев, Л. А. Шербатенко

Редакционный совет:

В. Ф. Богоявленский (Казань), В. А. Германов (Куйбышев), З. Ш. Ги-  
лязутдинова (Казань), А. Т. Гончаров (Казань), Д. Ш. Еналеева  
(Казань), В. Ф. Жаворонков (Казань), Н. Р. Иванов (Саратов),  
Б. А. Королев (Горький), А. Ф. Краснов (Куйбышев), В. А. Кузнецов  
(Казань), Л. А. Лешинский (Ижевск), М. К. Михайлов (Казань),  
А. П. Нестеров (Москва), Г. Г. Нуреев (Казань), Г. Д. Овруцкий  
(Казань), А. Ю. Ратнер (Казань), И. М. Рахматуллин (Казань),  
М. Р. Рокицкий (Казань), Л. Г. Сватко (Казань), В. С. Семенов  
(Чебоксары), Э. Н. Ситдыков (Казань), Г. А. Смирнов (Казань), В. В. Та-  
лантов (Казань), Р. Г. Фархутдинов (Уфа), Ф. Х. Фаткуллин (Казань),  
Х. С. Хамитов (Казань)

---

Издается с 1901 года  
Выходит 6 раз в год

---

Подписка принимается во всех почтовых отделениях СССР.  
Адрес редакции «Казанского медицинского журнала»:  
г. Казань, ул. Декабристов, 2, тел. 53-70-74

Корреспонденцию направлять по адресу:  
420066, г. Казань, а/я 662

Литературный редактор А. Ш. Закирова  
Технический редактор А. И. Никиткова



# КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

СЕНТЯБРЬ  
ОКТАБРЬ

1988

5

ТОМ  
LXIX

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ  
ОРГАН МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ТАССР  
И СОВЕТА НАУЧНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ОБЩЕСТВ

## КЛИНИЧЕСКАЯ И ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.151.5—008.6

### СИНДРОМ ДВС В СВЕТЕ ТЕОРИИ НЕПРЕРЫВНОГО СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Д. М. Зубаиров

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

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС) является наиболее частым нарушением гемокоагуляции в клинической практике. Оно выявляется при многих заболеваниях, так как причины его развития неодинаковы. Однако все этиологические факторы (физические, химические, микробные и вирусные воздействия и злокачественный рост) патогенетически опосредованы через повреждение клеток и их мембран. В результате такого повреждения происходят (обычно в комплексе) высвобождение в кровотоке тканевого тромбопластина и внутриклеточных протеиназ, а также обнажение субэндотелия кровеносных сосудов. Эти три последствия повреждения клеток выполняют роль первичных специфических инициаторов свертывания крови как по внешнему, так и внутреннему механизмам.

В противоположность тромбозу, который является результатом в основном местного повреждения сосудистой стенки и преимущественно локального свертывания крови, при ДВС микросгустки образуются в периферическом кровотоке, хотя отложения фибрина и обусловленные ими нарушения микроциркуляции, как правило, немогогенны. Интенсивность выпадения фибрина и тромбоцитарных агрегатов варьирует от органа к органу и даже в пределах одного органа в зависимости от органотропности

этиологического фактора и направления оттока тромбогенных веществ.

Диссеминирование фибриновых эмболов и растворимых комплексов фибрин-мономера происходит в результате распространения по циркуляции не только активных форм ферментов гемокоагуляционного каскада и прежде всего генерализованной тромбинемии, но и продуктов самого клеточного распада. Наши исследования [10] показали, что, во-первых, не весь тромбопластин элиминируется из кровотока при первом же пассаже через капиллярную сеть (в частности легкого и печени), проникая практически во все органы. Во-вторых, в отличие от результатов других авторов [16], мы обнаружили, что в кровеносном русле тромбопластин сохраняет свою форму осколков клеточных мембран не считанные секунды и минуты, а более длительно (часы), хотя постепенно теряет свою биологическую гемокоагуляционную активность (в печени примерно за 1 ч).

Продолжительность ДВС зависит не только от скорости биологической инактивации индукторов коагуляции, но и от характера патологического процесса, который вызывает инициирование свертывания крови. По течению ДВС может быть острым, например при эмболии околоплодными водами, подострым или даже хроническим, как

при атеросклеротическом кардиосклерозе или гестозах беременных. Например, при инфаркте миокарда ДВС длится с момента ишемии до месяца, а наибольшего развития достигает через 5—7 дней [7, 11].

Многие этиологические факторы физической, химической и микробной природы, которые способны вызывать ДВС, воздействуют и на здорового человека. Это и механические толчки, и изменения концентрации молочной кислоты, адреналина, и гиперхолестеринемия, ведущие к гиперкоагулемии, сущность которой состоит в усилении перманентной активации и потребления компонентов системы гемокоагуляции. Выдвинутая нами в 1961 г. концепция непрерывного физиологического свертывания крови в организме получила экспериментальное и клиническое подтверждение [5, 6, 8]. Об этом свидетельствует, в частности, короткое время физиологической полужизни факторов свертывания крови. Флюктуации следовой специфической протеолитической активности крови (основные ферменты, участвующие в свертывании крови, — протеазы) определяют физиологически высокую готовность организма к гемостазу. Малейшее местное повреждение сосудистой стенки, приводящее к обнажению тромбогенных клеточных и внеклеточных структур, мгновенно вызывает резкое локальное усиление деятельности ферментативного каскада, которое реализуется повышением выработки тромбина и образованием фибрина в области повреждения. К числу таких причин относятся и эндотоксины ряда микроорганизмов, постоянные естественные (кишечник) агенты, вызывающие пертурбации в мембранах клеток и экспрессию тканевого тромбопластина моноцитами [9].

Другими словами, необходимость в отложении фибрина внутри сосудов может возникнуть даже без сквозного нарушения целостности сосудистой стенки. Временное закрытие дефекта осуществляется за счет расщепления тромбоцитов и отложения фибрина. Микрповреждения у здорового человека, не проявляющиеся клинически, следует считать нормальными.

Через образование конечных продуктов физиологической микроактивации системы гемостаза — растворимых комплексов фибрин-мономера и фибрина, по нашим данным, происходит катаболизм приблизительно  $\frac{1}{3}$  интраваскулярного пула фибриногена. О том же свидетельствуют и позднее полученные данные других авторов о наличии в крови здоровых людей низких концентраций фибринопептидов А и В. В распаде фибрина, который образовался на месте физиологического повреждения эндотелия, ведущая роль, вероятно, принадлежит ферменту плазмину, что подтверждается присутствием в нормальной сыворотке крови продуктов деградации фибрина в concentra-

ции 0—10 мкг/мл [19]. Кроме того, высокое сродство лейкоцитов к фибрину [17] позволяет предполагать участие клеточных элементов крови в утилизации фибрина. В нашей лаборатории Ф. Б. Субханкулова и Г. Б. Эврамова установили появление флуоресценции в макрофагах при взаимодействии этих клеток с меченым ФИТЦ фибрином.

Итак, физиологическая внутрисосудистая микроактивация системы гемостаза протекает с участием различных гуморальных и клеточных факторов, которые находятся в сложном взаимодействии, обеспечивающем местный гемостаз при сохранении жидкого состояния крови в общем кровотоке.

Клинически выявляемое острое или хроническое диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, обозначаемое термином «синдром ДВС», при диалектическом подходе представляет собой результат увеличения интенсивности процесса непрерывного физиологического свертывания крови в организме, которое в ряде случаев может переходить из адаптивной фазы в ноцицептивную.

Адаптивная функция ДВС заключается в репарации постоянных микрповреждений сосудистой стенки, которая необходима для сохранения замкнутой циркуляции крови. При злокачественном росте взаимодействие тромбоцитов и фибрина с опухолевыми клетками отражается на метастазировании [14]. Нарушение адаптивной функции проявляется геморрагическими диатезами при недостаточности тромбоцитов и гипокоагулемии.

Какую опасность таит ДВС в ноцицептивной фазе? Во-первых, это очевидное нарушение микроциркуляции, которое было выявлено в результате многочисленных патологоанатомических исследований и биомикроскопических наблюдений за больными [2]. Во-вторых, это повреждение сосудов через активацию протеолиза. Молекула тромбина, помимо превращения фибриногена в фибрин и активации фактора XIII, обладает высоким сродством к находящемуся на эндотелии белку тромбомодулину. В таком виде он индуцирует антикоагуляционное действие путем активации протеина С, обеспечивающего инактивацию факторов Va и VIIIa. Кроме того, тромбин прямо ведет к освобождению тканевого активатора плазминогена из эндотелиальных клеток и тем самым к активации плазминогена и плазмин-зависимого фибринолиза. Наконец, специфический участок на молекуле тромбина отвечает за хемотаксис лейкоцитов и агрегацию тромбоцитов. Детальные исследования [18] показали, что отложения фибрина, нейтрофилов и тромбоцитов в микроциркуляторном русле легкого вызывают повреждение сосудов (набухание и дегенерацию эндотелия) и отек тканей



(рис. 1). Вызванное фибрином образование плазмина прямо активирует систему комплемента и сопровождается появлением нейтрофил-активирующих пептидов (C3a и C5a), которые обуславливают секвестрацию нейтрофилов и выделение из них протеолитических ферментов. В-третьих, потребление факторов свертывающей системы крови, тромбоцитов и образование продуктов деградации фибрина, обладающих антиполимеризационным действием, грозят полной несвертываемостью крови и развитием опаснейшего геморрагического синдрома, течение которого может усугубиться повреждением сосудов, характерным для первичного

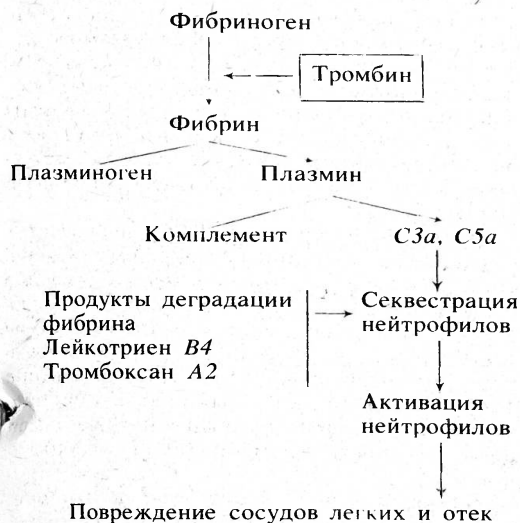


Рис. 1. Гипотетический механизм повреждения сосудов легкого и отека вследствие ДВС [18].

патологического процесса, вызвавшего ДВС, или вторичного поражения под действием тромбина.

Следовательно, следует различать физиологическое непрерывное свертывание крови в организме и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, который нередко с полным основанием обозначают термином «тромбогеморрагический синдром». Синдром ДВС как патофизиологическое понятие сопровождается следующими клиническими проявлениями: гипотонией, склонностью к кровоточивости, олигурией или анурией, конвульсиями и комой, тошнотой и рвотой, диареей, болью в животе, одышкой и цианозом [3].

Биохимическая диагностика может ограничиваться выявлением растворимых комплексов фибрин-мономера (этаноловым тестом или тестом на фибриноген Б), продуктов деградации фибрина в сыворотке крови (протамин-сульфатным тестом или с помощью диагностической сыворотки, вы-

пускаемой Каунаским предприятием по производству бактериальных препаратов), концентрации фибриногена и антитромбина III. Хорошим дополнительным методом является определение тромбопластинемии по маркерному ферменту 5'-нуклеотидазе.

В. П. Скипетров [13] различает две фазы тромбогеморрагического синдрома: гиперкоагулемическую и гипокоагулемическую. М. С. Мачабели [12] выделяет 4 стадии: 1) гиперкоагуляцию; 2) нарастающую коагулопатию потребления и повышенную фибринолитическую активность; 3) афибриногемическую; 4) восстановительную, или стадию остаточных тромбозов и блокад.

Как и всякая схематизация, подразделение синдрома ДВС на фазы или стадии идеализирует явление. В основе смены проявлений ДВС лежит интенсивность повреждающего действия этиологического фактора, а не обязательная последовательность событий. При легком течении ДВС, которое характерно для многих терапевтических заболеваний, афибриногемия никогда не возникает.

Предлагаемое воззрение на синдром ДВС как на качественно новый патологический процесс, развивающийся путем количественного увеличения имеющего место и в физиологических условиях непрерывного свертывания крови, позволяет видеть в нем и адаптивную, и ноцицептивную стороны. Поэтому терапия синдрома ДВС должна быть направлена на сохранение адаптационных и подавление ноцицептивных механизмов (рис. 2). Устранение этиологического фактора, вызывающего ДВС, следует считать главной задачей лечебных мероприятий. Важное значение в ряде случаев имеют и патогенетические средства, особенно, когда этиотропное лечение почему-либо невозможно. Подробный анализ противоречивых эффектов различных наиболее широко апробированных средств, включая кровезаменители гемодинамического действия, представлен в нашей монографии [9]. Поэтому здесь мы упомянем лишь гепарин, пиявки, антитромбин III и стероиды. Гепарин в небольших дозах и пиявки довольно широко применяются для ограничения масштабов ДВС в терапевтической, неврологической и других клиниках. Е. М. Евсеев [4] по нашей рекомендации с успехом использовал гепарин по 3000 ЕД 6 раз в сутки подкожно в течение 8—10 дней для профилактики тромбогеморрагических осложнений у больных с тяжелыми ушибами головного мозга. Однако гепарин неэффективен и, вероятно, даже опасен при тромбогеморрагиях во время септического шока, в частности при менингококковой инфекции.

Винаццер [20] проводил лечение 51 больного с шоком, осложненным ДВС, препаратом антитромбина III, гепарином или комбинацией обоих веществ. Терапию продол-

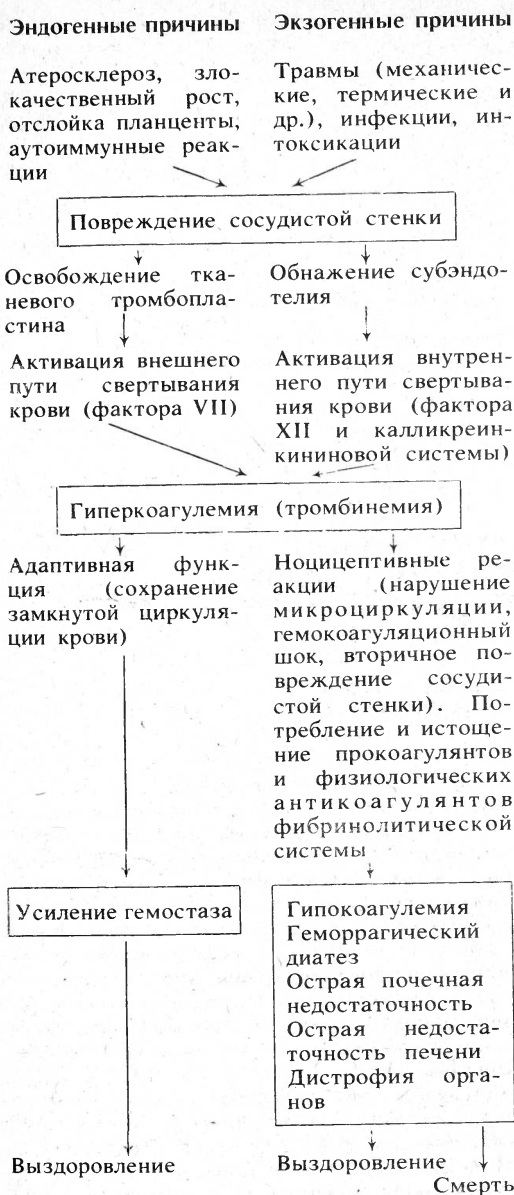


Рис. 2. Сокращенная схема причинно-следственных отношений при синдроме ДВС.

жали до самостоятельного подъема активности антитромбина III и исчезновения признаков синдрома ДВС. В двух группах, в которых применяли антитромбин III, концентрация этого белка в крови пациентов возрастала значительно больше, чем его активность, что означает присутствие больших количеств неактивного комплексированного антитромбина III. У больных, леченных гепарином, было отмечено резкое уменьшение числа тромбоцитов. У больных травматическим шоком кровопотеря была наибольшей при одновременном назначении обоих пре-

паратов. Потребление концентратов антитромбина у них также было больше, чем при монотерапии. Продолжительность сохранения симптомов ДВС была самой короткой в группе пациентов, леченных концентратом антитромбина III, несколько большей при комбинированной терапии и в 2 раза большей при гепаринотерапии. На основании этих наблюдений автор заключил, что заместительная терапия антитромбином III существенно сокращает продолжительность ДВС, а одновременное введение гепарина не дает дополнительного эффекта, но приводит к таким неблагоприятным побочным эффектам, как усиление кровопотери, уменьшение числа тромбоцитов и увеличение потребления концентратов антитромбина III. Ввиду отсутствия пока в нашей стране собственного препарата антитромбина III З. С. Баркаган [1] рекомендует использовать по 200—300 мл нативной или замороженной плазмы крови, которая содержит этот белок. Назначение свежемороженой плазмы пока можно считать одним из основных методов терапии тяжелого синдрома ДВС.

У больных с токсикоинфекционным шоком, в частности при менингококковой инфекции [9], а также при травматическом шоке [15] показано применение фармакологических доз (30 мг/кг) стероидов (преднизолона, метилпреднизолона). Стероиды стабилизируют мембраны, в частности лизосомальные, увеличивают доставку кислорода тканям, ограничивают масштабы ДВС, что связано, по всей вероятности, с восстановлением гемодинамики в микроциркуляторном русле.

Принимая во внимание неблагоприятные исходы тяжелых форм тромбгеморрагического синдрома, причем нередко у пациентов цветущего возраста, следует считать актуальным поиск средств, улучшающих барьерную функцию эндотелия сосудов и кишечника, и способов дезинтоксикации, которые должны быть направлены на устранение не только низкомолекулярных веществ (гемодиализ), но и высокомолекулярных, прежде всего эндотоксинов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З. С. // Геморрагические заболевания и синдромы. — М., Медицина, 1980.
2. Богоявленский В. Ф. // Корреляции функции внешнего и внутреннего дыхания, свертываемость крови и микроциркуляции у больных атеросклерозом. — Автореф. докт. дисс. — Казань, 1970.
3. Грицюк А. И. // Врач. дело. — 1987. — № 3. — С. 7—13.
4. Евсеев Е. М. // Нарушения системы гемокоагуляции при острой закрытой черепно-мозговой травме. — Автореф. канд. дисс. — Л., 1986.
5. Зубаилов Д. М. // Казанский мед. ж. — 1961. — № 2. — С. 16—24.



6. Зубаиров Д. М. // Биохимия свертывания крови. — М., Медицина, 1978.
7. Зубаиров Д. М., Андрушко И. А., Лагфуллин И. А. и др. // Кардиология. — 1981. — № 8. — С. 47—49.
8. Зубаиров Д. М., Андрушко И. А., Литвинов Р. И., Попова Л. Г. // Гематол. трансфузиол. — 1983. — № 8. — С. 3—7.
9. Зубаиров Д. М., Еналеева Д. Ш., Надьрова Г. Г. // Тромбогеморрагический синдром при менингококковой инфекции. — Казань, Татаркиноиздат, 1985.
10. Зубаиров Д. М., Попова Л. Г., Эвранова Г. Б., Субханкулова Ф. Б. // Гематол. трансфузиол. — 1988. — № 3. — С. 39—41.
11. Зубаиров Д. М., Щербатенко-Лушикова Л. А., Андрушко И. А. и др. // Тер. арх. — 1981. — № 8. — С. 29—30.
12. Мачабели М. С. // Коагулопатические синдромы. — М., Медицина, 1970.
13. Скитетров В. П. // Механизмы изменений

и нарушений свертываемости крови при беременности и родах. — Саранск, изд-во Мордовского ун-та, 1976.

14. Gralnick H. R. // Malignancy and the hemostatic system. — N.-Y., Raven Press, 1981. — P. 57—63.
15. Hardway R. M., Williams Ch. H., Dozier S. E. // J. Trauma. — 1987. — Vol. 27. — P. 667—670.
16. Hasegawa H., Nagata H., Murao M. // Thrombos. Haemostas. — 1977. — Vol. 37. — P. 541—548.
17. Henry R. L. // Thrombos. Diathes. haemorrh. — 1965. — Vol. 13. — P. 35—41.
18. Malik A. B., Lo S. K. // Molec. Aspects Med. — 1985. — Vol. 8. — P. 515—554.
19. Merskey C., Lalezari R., Johnston A. J. // Proc. Soc. exp. Biol. — 1969. — Vol. 89. — P. 653—658.
20. Vinazzer H. // Thrombos. Haemostas. — 1985. — Vol. 54. — P. 254—254.

Поступила 12.05.88.

УДК 615.38:616.151.5

## СОСТОЯНИЕ ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ В УСЛОВИЯХ ТРАНСФУЗИИ КРОВИ, ЕЁ КОМПОНЕНТОВ И ПРЕПАРАТОВ

Н. А. Горбунова, Н. Я. Лагутина

Центральный научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови  
(директор — акад. АМН СССР А. И. Воробьев) МЗ СССР

Одним из методов терапии, широко распространенных во всех областях клинической медицины, является переливание крови. Объем гемотрансфузий различен, иногда достигает несколько литров, особенно в сердечно-сосудистой хирургии и акушерско-гинекологической практике.

Многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями установлено, что основная, заместительная, функция переливания крови наиболее выражена в случаях острой кровопотери, геморрагического шока и обусловлена взаимосвязанным функционированием отдельных компонентов крови реципиента и донора.

Накоплен большой опыт, свидетельствующий о том, что переливание крови является серьезной операцией. Его необходимо рассматривать как трансплантацию живой ткани, которая оказывает существенное влияние на многие функции организма, в частности на свертывание крови и фибринолиз. В связи с этим необходим строго дифференцированный подход к гемотрансфузии. Все более широкое распространение лечения компонентами крови делает возможным существенное повышение эффективности трансфузионной терапии. При этом имеют значение объем переливаемой среды, сроки ее хранения и исходное состояние организма реципиента.

Значительное влияние оказывают переливания крови и отдельных ее компонентов на систему гемостаза как одну из наиболее

лабильных систем организма, что показано экспериментальными данными, полученными при изучении состояния системы гемоккоагуляции в процессе переливания массивных доз свежезаготовленной (16—18 ч хранения), совместимой по эритроцитарным антигенам крови и ее компонентов — плазмы, свободной от форменных элементов, содержащей среднее их количество (то есть такое, которое поступает в организм при переливании массивных доз цельной крови), и плазмы, обогащенной тромбоцитами и лейкоцитами [6].

Кровопотеря, как известно, способствует активированию системы гемостаза. Возникающие при этом изменения направлены в сторону гиперкоагуляции и обусловлены включением защитных механизмов для остановки кровотечения.

Гиперволемическое переливание свежезаготовленной крови на фоне острой кровопотери в некоторых случаях (3—8%) способствовало развитию у животных посттрансфузионных осложнений с выраженной клиникой: рвотой, судорогами, появлением петехий на коже и слизистых. Частота таких осложнений оказалась прямо пропорциональна числу доноров, кровь которых использовали для переливания: чем больше было вариантов смешивания крови, тем чаще возникали осложнения.

Переливания активированной соприкосновением со стеклом, воздухом, пластиком крови на фоне кровопотери способствовало

дальнейшему стимулированию системы гемостаза, проявляющемуся изменениями в системе микроциркуляции уже в первые минуты трансфузии.

Исследования, проведенные с помощью метода витальной микроскопии (опыты на крысах), дали возможность обнаружить застойные явления в системе капилляров микроциркуляторного русла, усиленную адгезию тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию капилляров, последующее образование тромбоцитарно-лейкоцитарных микроагрегатов, кровоизлияния путем диапедеза. С помощью лабораторных методов в эти же сроки выявлялось уменьшение числа тромбоцитов в сосудистом русле, несмотря на их поступление с переливаемой кровью.

Тромбоциты *in vitro* проявляли гиперчувствительность к малым дозам тромбина и АДФ. На 50% снижалась их агрегабельность, в 3—4 раза увеличивалось время кровотечения. Одновременно с этим концентрация фибриногена снижалась на 28—36%, появлялись растворимые комплексы фибрин-мономера, незначительно повышалась фибринолитическая активность крови.

Изменения, выявленные в процессе массивной гемотрансфузии, можно было трактовать (согласно клиническим проявлениям и результатам лабораторных исследований) как острое диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. Развитию ДВС в ближайшие сроки после тяжелой кровопотери и массивной трансфузии свежезаготовленной, совместимой по эритроцитарным антигенам крови способствовали, очевидно, поступление межтканевой жидкости и гемолиз, который имеет место как при невозмещенных кровопотерях, так и при переливании крови. Под влиянием кровопотери, связанных с ней стрессовых перестроек и последующей трансфузии крови, активируются факторы XII, XI, IX, VIII и X. При неглубоких изменениях в организме они инактивируются системой фагоцитирующих макрофагов.

Нарушения в системе тромбоцитарного гемостаза развиваются за счет значительных изменений сосудистого эндотелия в процессе гипоксии, дисбаланса простагландинов и тромбосана. Получены доказательства, что нарушение баланса простагландинов и тромбосана может вызывать усиление кровотоочивости.

Активация системы фибринолиза приводит к снижению концентрации фибриногена, появлению продуктов деградации фибриногена и фибрина, обладающих, помимо антикоагулянтного действия, способностью тормозить агрегацию тромбоцитов. Эти продукты угнетают АДФ-агрегацию, адсорбируясь на поверхности тромбоцитов и конкурируя с плазменным фибриногеном, который, как известно, является кофактором агрегации. Кроме того, продукты деградации

фибриногена повреждают стенки капилляров [5].

Изменения, отмеченные в процессе массивной трансфузии и в ближайшей 2 ч после нее, судя по динамике показателей системы гемостаза, сохранялись и в отдаленные сроки посттрансфузионного периода. Число тромбоцитов на протяжении 2 сут было меньше исходного на 55%. Их агрегация была снижена на 1, 2 и 3-и сутки соответственно на 56, 64, 68%. Аналогичные, но менее выраженные сдвиги были выявлены у животных, которым переливали кровь от меньшего числа собак-доноров (от двух).

*Нормоволемические* трансфузии также способствовали развитию изменений гемостаза, но менее значительных, чем при гиперволемических гемотрансфузиях.

Экспериментальные исследования позволили выявить новые и очень важные факты: свежезаготовленная кровь обладает чрезвычайно выраженным активирующим действием, особенно на сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза, что и определяет ее ценность для клиники как гемостатического средства. Наряду с этим исследования показали, что гемостатический эффект свежезаготовленной крови на фоне массивной кровопотери, когда уже запущены внутренние механизмы активации системы гемостаза, может оказать не полезное, а скорее вредное действие на систему свертывания крови, способствуя развитию гипокоагуляции и усиленной кровотоочивости. Данный феномен нередко наблюдали в клинике при массивных гемотрансфузиях, в условиях применения аппаратов искусственного кровообращения. Он рассматривается как один из синдромов состояния, получившего название «синдром массивных трансфузий», или «синдром гомологичной крови». В условиях массивных гемотрансфузий, как уже указывалось, нарушения затрагивали в первую очередь сосудисто-тромбоцитарный гемостаз.

Уменьшение числа тромбоцитов в крови реципиента после массивной трансфузии может быть обусловлено несколькими причинами. Прежде всего имеют значение генотипическая гетерогенность белков плазмы человека и животных, индивидуальная несовместимость крови доноров и реципиента по плазменно-белковому фактору [9]. Кровь людей и животных различается не только по изоантигенам эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, но и по сывороточным белкам, которым свойственна групповая изоантигенная дифференцировка. Реакции плазменных белковых систем при массивных гемотрансфузиях могут способствовать усиленной адгезии тромбоцитов и последующему их разрушению. Кроме того, изменение физико-химических свойств плазмы приводит к модификациям мембраны тромбоци-



тов, обменных процессов в них, электрического заряда клеток, а также к нарушению сосудистого эндотелия вследствие развивающейся гипоксии и др. [3].

Определенная роль в нарушениях системы гемокоагуляции при массивных переливаниях крови и ее компонентов, несомненно, принадлежит лейкоцитарным факторам. Эти клетки, как и тромбоциты, адгезируются и агрегируют при изменении условий окружающей среды.

Таким образом, нормо- и гиперволемические трансфузии свежезаготовленной донорской крови в некоторых случаях могут способствовать развитию осложнений в системе свертывания, проявляющихся в виде острого синдрома ДВС, который формируется в процессе трансфузии и ближайше время после нее (в основном 2—4 ч). Указанный синдром обратим, носит острый характер с преимущественными нарушениями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и микроциркуляции, что является основой для развития кровотоочности в более поздние сроки посттрансфузионного периода. Поэтому в связи с лабильностью факторов свертывания или пластинок иногда целесообразно проводить целенаправленную терапию свежемороженой плазмой или концентратом тромбоцитов.

После гиперволемического переливания донорской плазмы, лишенной форменных элементов и содержащей обычное (своественное цельной крови) количество тромбоцитов, проведенного на фоне тяжелой кровопотери, не были выявлены какие-либо посттрансфузионные реакции. Однако при лабораторном анализе в системе свертывания были обнаружены некоторые изменения, в частности возрастание скорости образования тромбина, что свидетельствовало об активации свертывания, гиперкоагуляции.

Интересно отметить, что функциональная активность тромбоцитов при переливании лишенной тромбоцитов плазмы была повышена, в то время как после переливания цельной крови и плазмы с форменными элементами — снижена.

Время кровотечения после переливания плазмы, свободной от форменных элементов, и плазмы, содержащей их, несколько удлинялось к концу трансфузии, что, очевидно, объяснялось не нарушением функции тромбоцитов (количество которых в это время было повышенным), а результатом гемодилюции.

Можно сказать, что переливание плазмы оказывает умеренный гемостатический эффект. Аналогичные наблюдения были у других авторов, что в определенных ситуациях позволяет рекомендовать использование свежей и замороженной плазмы. Поэтому в связи с лабильностью факторов свертывания или пластинок иногда целесообразно проводить целенаправленную терапию све-

жемороженой плазмой или концентратом тромбоцитов.

Особо следует остановиться на вопросе влияния аутогемотрансфузий на гемокоагуляцию.

Дробные кровопускания и последующие дробные трансфузии аутокрови (в общем обменная трансфузия составила около 50% от объема циркулирующей крови) неблагоприятно влияли на организм собак-реципиентов: отмечалась тахикардия, затрудненное дыхание, повышение температуры тела. Взятие крови у этих животных было крайне затруднено в связи с тромбированием сосудов и катетеров. Количество тромбоцитов в периферической крови уменьшалось на 40—53%, снижались агрегация кровяных пластинок и резистентность стенок сосудов, удлинялось время кровотечения, то есть отмечались все те же изменения, что и при переливании гомологичной крови. Концентрация фибриногена уменьшалась, активность фактора XIII плазмы увеличивалась. Появлялись растворимые комплексы мономеров фибрина. Реакция протекала по типу синдрома ДВС. Подобных изменений не отмечалось в случаях одномоментного переливания аутологичной крови.

Таким образом, процедура многократных, хотя и незначительных, кровопусканий и соответственно дробных переливаний удаленной крови способствует активации и усилению гемостатического потенциала крови. Большое значение в этих процессах имеет контактная активация, которая наблюдается как при реинфузиях крови, так и при аутоотрансфузиях [7].

Если излившаяся кровь больного или заготовленная во время операции вливается ему на фоне активированного гемостаза (опухоли, тяжелые воспалительные процессы и т. д.), то запуск каскада свертывания начинается немедленно, реакция может приобрести патологический характер вплоть до развития синдрома ДВС.

При реинфузиях крови, когда имеется риск возникновения тромбоэмболических осложнений у реципиента в связи с его исходным состоянием, а также в результате активации свертывающих факторов в изливающейся крови, в настоящее время успешно применяются аппараты, которые собирают кровь, стабилизируют ее, отмывают и реинфузируют только отмые эритроциты, освобожденные от плазмы и активированных факторов свертывания.

Наблюдения в клинике показали, что переливание консервированной в течение 7 сут аутологичной крови в объеме 10% ОЦК онкологическим больным через 24 ч после оперативного вмешательства на фоне умеренной гемодилюции оказывает благоприятное действие: отмечаются умеренный гемостатический эффект, сопровождающий-

ся незначительным увеличением числа тромбоцитов, снижение содержания в них серотонина, повышением активности фактора XII плазмы.

В связи с тем, что цельная кровь, в том числе и аутологичная, может способствовать развитию осложнений, в настоящее время широкое распространение в клинической практике получила терапия компонентами крови [1, 2].

Приобретенные нарушения гемостаза нередки в клинической практике и могут быть обусловлены различными причинами, главными из которых являются патология сосудистой стенки, нарушение функции тромбоцитов, а также дефицит коагулирующих факторов плазмы. В некоторых случаях, например при возникновении внутрисосудистого свертывания и заболеваниях печени, возможны сочетания нескольких причин, причем гемостатический дефект может еще более усугубиться активацией фибринолиза.

В последние годы применение трансфузий тромбоцитов способствовало значительному уменьшению смертности от геморрагий. Появилась возможность выделять тромбоциты из цельной крови и хранить их при определенных условиях, сохраняя морфофункциональные свойства. Новые методы приготвления и хранения тромбоцитов позволяют лучше сохранять их иммунный статус.

Функциональная активность тромбоцитов в организме реципиента обусловлена прежде всего состоянием реципиента. Активность их связана с возрастом (наиболее активными являются молодые тромбоциты) и состоянием мембран.

В клинической практике для лечения больных с тромбоцитопеническими геморрагиями применяют выделенные концентраты тромбоцитов от доноров, при этом учитывают групповую совместимость по эритроцитарным антигенам. При развитии рефрактерности используют подобранные по HLA тромбоциты от одного донора, получаемые аппаратным или ручным способом. При отсутствии HLA-совместимого донора выбирают донора, имеющего наибольшую антигенную совместимость по системе HLA, чтобы отдалить развитие возможной аллоиммунизации.

Основными показаниями к переливанию тромбоцитов являются патологические состояния, сопровождающиеся геморрагическим синдромом. Для определения показаний к трансфузиям тромбоцитов необходимо точно оценить степень тяжести кровотечения. Тромбоцитопении, сочетающиеся с нарушениями свертывающей системы крови или с тяжелым септическим состоянием, требуют массивных трансфузий тромбоцитов.

Содержание тромбоцитов менее  $20 \cdot 10^9/\text{л}$  служит абсолютным показанием к переливанию тромбоцитов. При проведении цито-

статической терапии у больных острым лейкозом производят профилактические трансфузии тромбоцитов, снижающие частоту и выраженность геморрагий. Переливание тромбоцитов осуществляют с интервалом в 2—3 дня. В отличие от острого лейкоза при апластических анемиях трансфузии тромбоцитов выполняют более длительное время, хотя таким больным не назначают цитостатическую терапию. Критическим количеством тромбоцитов у больных апластической анемией является  $5 \cdot 10^9/\text{л}$ . Отягощающим моментом считается у них более значительная, чем у больных острым лейкозом, степень иммунизации.

Эффективность трансфузий тромбоцитов оценивают по данным клинических и лабораторных исследований — наличию регрессии геморрагического диатеза и приросту тромбоцитов в крови у больного через 1 и 24 ч в среднем на  $5 \cdot 10^9/\text{л}$ . Результативность последнего также определяют по количеству перелитых клеток, их морфофункциональным свойствам, степени иммунизации реципиента по антигенам HLA.

Отсутствие повышения числа тромбоцитов дает основание заподозрить возможность иммунизации больного и указывает на наличие антител в перелитой крови к тромбоцитарному антигену  $A^1$  реципиента.

При необходимости введения тромбоцитов следует по возможности пользоваться моноконцентратом, это уменьшает количество вводимых чужеродных антигенов и число необходимых трансфузий, поскольку препарат сохраняет эффективность в течение 48—72 ч. Следует считать идеальным введение тромбоцитов от HLA-совместимого донора, так как оно максимально ограничивает риск иммунизации без подавления компонента.

Достижения кардиохирургии в значительной мере обусловлены развитием таких близких к ней разделов медицины, как анестезиология и трансфузиология. Роль трансфузиологии в успешном проведении операций на сердце исключительно велика. Она решает проблему адекватного замещения кровопотери путем применения различных трансфузионных сред, исключая цельную кровь [2].

Как правило, в постперфузионном периоде в равной степени развиваются и тромбоцитопения, и гипофибриногенемия. Переливание тромбомассы в комбинации с размороженными отмытыми эритроцитами значительно больше увеличит количество тромбоцитов, чем переливание цельной донорской крови. Через 4 ч после операции наблюдаются спонтанное повышение числа тромбоцитов и полная их нормализация на следующие сутки. Что касается содержания в крови у больных фибриногена, то его концентрация на протяжении всего постперфузионного, постоперационного периода увеличива-



ется, достигая нормы, а фибринолитическая активность крови снижается. Таким образом, переливание размороженных эритроцитов в сочетании с тромбомассой обеспечивает и хорошие условия гемостаза. Отмечена высокая клиническая эффективность компонентной трансфузионной терапии при операциях на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения.

У больных, оперированных в условиях искусственного кровообращения, замена цельной донорской крови отмытыми эритроцитами в объеме 0,5—1,5 л в сочетании с последующей терапией другими компонентами (тромбоцитами) не вызывает коагулопатии, способной привести к геморрагиям. Основным появлением гипокоагуляции после искусственного кровообращения независимо от состава перфузионной среды является тромбоцитопения, требующая переливания тромбоцитарной массы.

Изучена эффективность применения тромбоконцентрата для профилактики и коррекции тромбоцитопений при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения. Установлено, что использование тромбоконцентрата способствует увеличению количества тромбоцитов, более быстрой стабилизации гемостаза, снижению числа реторакотомий, уменьшению объема кровопотери и гемотрансфузий [8].

Среди больных с геморрагиями следует выделить большую группу лиц, у которых кровоточивость объясняется врожденными нарушениями в системе свертывания крови,— гемофилией и болезнью Виллебранда. Кроме того, геморрагии могут быть вызваны дефицитом факторов протромбинового комплекса, возникающим в результате нарушения синтеза их в печени при циррозах печени и гепатитах, а также при передозировке антикоагулянтов непрямого действия. Совершенно очевидно, что на современном уровне оптимальными гемостатическими средствами могут быть признаны препараты факторов свертывания крови. Лицам с патологией системы гемостаза следует вводить недостающие факторы в концентрированном виде и по возможности очищенном от других белков. Главным преимуществом введения концентрированных гемостатических препаратов является содержание в небольшом объеме жидкости значительного количества коагуляционных факторов.

В последние годы заместительная тера-

пия концентрированными препаратами факторов свертывания крови нашла широкое применение за рубежом и в нашей стране. Разработана специальная программа консервативного лечения больных с гемофилией и болезнью Виллебранда криопреципитатом. При использовании криопреципитата и PPSB иногда отмечаются тромбозомболические осложнения. Ведущую роль в появлении тромботических осложнений играют активированные факторы Па и Ха, находящиеся в препарате PPSB.

При врожденном и приобретенном дефиците антитромбина III применяют концентрат АТ III (кибернин), приготовленный из человеческой плазмы [5], замороженную плазму, которая отличается наиболее высоким содержанием антитромбина III (200—250% от среднего количества), а также нативную плазму (180—230%) [4].

Таким образом, результаты экспериментальных исследований и накопленный клинический опыт открывают широкие возможности для научно-обоснованного использования не только цельной гомологичной и аутологичной крови, но и отдельных ее компонентов. Однако по мере внедрения в клиническую практику терапии компонентами крови перед гематологами-трансфузиологами возникают новые проблемы, требующие углубленных исследований. Они связаны с влиянием компонентов крови на систему гемостаза при проведении трансфузионной терапии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулкадыров К. М., Шербакова Е. Г., Ганапиев А. А. // Гематол. и трансфузиол.— 1984.— № 9.— С. 3—9.
2. Аграненко В. А., Файнштейн Ф. Э., Голубева В. Л. и др. // Гематол. и трансфузиол.— 1987.— № 5.— С. 8—12.
3. Балуда В. П. // В кн.: Гомеостаз.— М., Медицина, 1981.
4. Баркаган З. С. // Геморрагические заболевания и синдромы.— М., Медицина, 1980.
5. Баркаган З. С. // В кн.: Руководство по гематологии.— М., Медицина, 1985.
6. Горбунова Н. А., Балакина Т. А. // Пробл. гематол.— 1981.— № 3.— С. 30—35.
7. Зубаиров Д. М. // Биохимия свертывания крови.— М., Медицина, 1978.
8. Шарова Ю. А., Аграненко В. А., Самсонова Н. Н. и др. // Гематол. и трансфузиол.— 1987.— № 5.— С. 12—13.

Поступила 16.02.88.

## ДЕЗАГРЕГАЦИОННОЕ ДЕЙСТВИЕ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ТЕРРИЛИТИНА

Т. Н. Ковалева, С. В. Андреев, Ю. А. Коробко

Институт морфологии человека (директор — академик АМН СССР А. П. Авцын) АМН СССР

Тромболитические свойства террилитина, полученного из гриба *Aspergillus terricola* [7], при его внутривенном применении у животных с экспериментальными тромбами были показаны в работах С. В. Андреева и сотрудников [4], Я. Д. Мамедова и сотрудников [9, 10]. Имеются сообщения о возможности получения тромболитического эффекта при пероральном применении террилитина [5, 6].

Исследованиями ряда авторов [8, 11] установлено изменение поверхности и формы эритроцитов периферической крови при различных воздействиях на организм. В настоящей работе представлены результаты экспериментального обоснования применения препарата террилитина с помощью электронно-микроскопических исследований поверхности эритроцитов.

Для решения поставленной задачи использовали цитратную кровь кроликов, которую фиксировали 1,25—2,5% глютаральдегидом на фосфатном буфере рН 7,4, обезвоживали по стандартной методике до 70% спирта, лиофилизировали, напыляли углем и золотом и изучали в сканирующем электронном микроскопе.

Поверхность и форму эритроцитов исследовали через 24 ч после экспериментального тромбоза, до и после перорального введения террилитина в дозе 3000—6000 ПЕ/кг живого веса, а также *in vitro* после 20-минутной — трехчасовой экспозиции с препаратом при комнатной температуре в дозе 60 ПЕ/мл.

Экспериментальный тромбоз воспроизвели в изолированном участке бедренной вены кролика путем механической травмы и с помощью введения 10 ед. тромбина, содержащихся в 0,2 мл физиологического раствора [1]. Введение в желудок террилитина в объеме 5 мл водно-масляной эмульсии препарата осуществляли через зонд. Через 2—3 ч отмечали снижение свертывающего потенциала крови по данным тромбозластографии (удлинение показателей R на 40%, K на 44%, суммы R и K на 42%;  $P < 0,05$ ), повышение концентрации ПДФ в 4 раза, снижение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов на 56%.

Электронно-микроскопическое исследование показало, что через 24 ч после моделирования тромба в бедренной вене количество эхиноцитов в периферической крови возрастает до 20% (против 1% в норме),

число деформированных эритроцитов увеличивается на 40% (рис. 1 б). После 20-минутной экспозиции *in vitro* цитратной крови кроликов с суточными тромбами с физиологическим раствором общее количество измененных эритроцитов достигает 80%, из них 50% составляют эхиноциты. Наблюдаются процесс слипания клеток и увеличение адге-

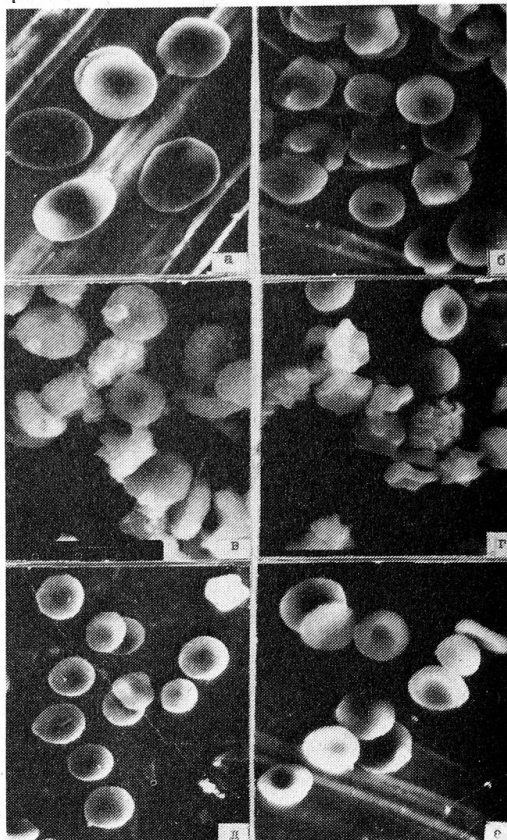


Рис. 1. Изменение поверхности и формы эритроцитов кролика при экспериментальном тромбозе и под действием террилитина. Сканирующий микроскоп. а, в, г, д, е —  $\times 4000$ ; б —  $\times 3000$ .

Обозначения: цитратная кровь: а) контрольных кроликов; б) через 24 часа после экспериментального тромбоза; в) с суточными тромбами после 20-минутной инкубации *in vitro* с физиологическим раствором; г) с препаратом террилитина в дозе 3 мг в 1 мл; д) с 2-суточными тромбами после однократного введения террилитина в дозе 3000 ПЕ/кг в желудок; е) после двукратного его введения в дозе 6000 ПЕ/кг.

живности эритроцитов (рис. 1 в). Добавление к этой крови *in vitro* 60 ПЕ/мл террилита вызывает значительное снижение адгезивности эритроцитов (рис. 1 г), уменьшение общего числа измененных эритроцитов и эхиноцитов. В результате введения 3000—6000 ПЕ/кг террилита в желудок кроликам с суточными и двухсуточными тромбами число эхиноцитов снижается до 60%, деформированных эритроцитов — до 15% (рис. 1 д). Двух- или трехразовое введение террилита тем же способом приводит к дальнейшей стабилизации поверхности и формы эритроцитов (рис. 1 е).

Анализ результатов влияния террилита на изменения поверхности и формы эритроцитов периферической крови показал, что наибольшие изменения возникают при 20—30-минутной экспозиции цитратной крови с физиологическим раствором *in vitro*. Добавление террилита в кровь уменьшает адсорбционную способность оболочек эритроцитов, связанную, как правило, с уровнем ее заряда. Еще более эффективно пероральное введение препарата, так как оно способствует большей стабилизации поверхности и формы эритроцитов, однако действие террилита проявляется при таком способе применения позднее, поскольку в кровь он попадает не сразу, а через стенку желудка.

Таким образом, исследование показало, что террилитин как *in vivo*, так и *in vitro* вызывает стабилизацию поверхности эритроцитов и восстановление их формы. Наряду с тромболитическими свойствами терри-

литин обладает дезагрегационным действием и препятствует оседанию кровяных элементов на стенки сосуда и на уже образовавшийся тромб.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев С. В., Рябова С. С., Денисов Л. А. // Моделирование заболеваний. — М., 1973.
2. Андреев С. В., Кубатиев А. А., Юркин В. А., Кольцова Н. Л. // Бюлл. экспер. биол. — 1976. — № 8. — С. 936.
3. Андреев С. В., Кубатиев А. А., Кобкова И. Д. и др. // В кн.: Актуальные проблемы гемостазиологии. — М., 1979.
4. Андреев С. В., Кубатиев А. А., Кобкова И. Д. и др. // В кн.: Актуальные проблемы гемостазиологии. — М., 1981.
5. Андреев С. В., Ковалева Т. Н., Мищенко А. Л. и др. // В кн.: II Всесоюзный съезд гематологов и трансфузиологов. — Тезисы докладов. — 1985.
6. Андреев С. В., Ковалева Т. Н., Кобринский Г. Д. и др. // Бюлл. экспер. биол. — 1987. — № 1. — С. 40—43.
7. Имшинецкий А. А., Бродская С. З., Коршунов В. В. // ДАН СССР. — 1965. — № 3. — С. 737.
8. Козинец Г. // Поверхностная архитектоника клеток крови в норме и при заболевании системы крови. — Таллин, 1984.
9. Мамедов Я. Д., Сафаров Р. Г., Гусейнов А. А. и др. // В кн.: Актуальные проблемы гемостазиологии. — М., 1979.
10. Мамедов Я. Д., Рейш А. В. // В кн.: Актуальные проблемы гемостазиологии. — 1981. — С. 392—400.
11. Черкасов Г. В. // Косм. биол. и авиакосм. мед. — 1983. — № 5. — С. 72—75.

Поступила 09.02.88

УДК 615.361.36+615.811.2]-02:612.111.7

## ДЕЙСТВИЕ ГЕПАРИНА И ПИЯВИТА НА РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ И АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ

М. В. Каменева, А. С. Парфенов, Э. Л. Климанова, С. Халиль, Г. И. Никонов, И. П. Баскова

Кафедра физиологии человека и животных (зав.— акад. АМН СССР И. П. Ашмарин). Научно-исследовательский институт механики Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова, Научно-исследовательский институт физико-химической медицины, Москва

Гепарин в клинической практике используется либо с целью профилактики тромбообразования, либо при проведении экстракорпоральной гемоперфузии (гемо- и плазмосорбция, работа аппаратов искусственного кровообращения и фракционаторов крови). В настоящее время показания к назначению гепарина с лечебной целью имеют тенденцию к ограничению. Это связано с тем, что огромный опыт гепаринотерапии выявил не только благоприятные эффекты гепарина, заключающиеся в его гипокоагуляционном действии, но и возможность развития различных осложнений при его при-

менении. К таким неблагоприятным воздействиям гепарина относится прежде всего тромбоцитопения [10], связанная с внутрисосудистой агрегацией тромбоцитов [14]. Кроме того, в определенных ситуациях гепарин способен при выраженной тромбемии и дефиците антитромбинов блокировать действие антитромбина III [12]. В последнее время появились данные об увеличении концентрации фактора 4 тромбоцитов в плазме больных периферическим атеросклерозом при внутривенном введении гепарина [11]. Следовательно, поиск соединений, способных заменить гепарин, весьма



актуален.

На роль такого соединения может претендовать экстракт из пиявок *Hirudo medicinalis* [7], который еще до открытия гепарина использовали в качестве антикоагулянта [5]. Экстракт обладает небольшой антитромбиновой активностью, связанной с наличием в нем гирудина — высокоспецифического ингибитора фермента тромбина [15]. Препарат способен удлинять время рекальцификации плазмы крови за счет наличия в нем ингибиторов контактной стадии свертывания крови [9]. Содержащаяся в препарате дестабилаза растворяет стабилизированный фибрин [2]. В экстракте определено наличие простагландинов, по спектру действия подобных простаглицину [7]. Очевидно, благодаря присутствию веществ простагландиновой природы, экстракты из пиявок, как и секрет слюнных желез пиявок, ингибируют тромбоцитарно-сосудистый гемостаз [4], что обеспечивает защитное противотромботическое действие экстрактов из медицинских пиявок, обнаруженное при внутривенном и оральном введении животным [3]. Выявлено антиатеросклеротическое действие препаратов [1]. Установлено обусловленное суммарным эффектом пиявочных простагландинов и дестабилазы тромболитическое действие экстракта, проявляющееся при его введении внутрь.

Задачей настоящей работы было сравнительное исследование влияния гепарина и пиявита на реологические свойства крови и функциональные свойства тромбоцитов.

В экспериментах были использованы гепарин «Рихтер» и водный экстракт из порошка лиофилизированных пиявок *Hirudo medicinalis*, названный пиявитом [3]. Гепарин и пиявит применяли в качестве стабилизаторов крысиной крови и крови людей с ишемической болезнью сердца. Их объемное соотношение с кровью составляло 1:9. Обычно в 1 мл крови было 5 ед. активности гепарина или пиявита, содержащего 5—6 мг

белка. Пиявит характеризовался антитромбиновой активностью 0,65—0,80 АТПН (международных единиц) на 1 мг белка, антикалликреиновой активностью около 1 антинанокатала на 1 мг белка (по отношению к субстрату S-2302), удлинял время свертывания цитратной крысиной плазмы крови при рекальцификации в 2 раза и содержал  $580 \pm 190$  пг/мг белка простагландинов, определяемых радиоиммунным методом с антителами к 6-кето-простагландину  $F_{1\alpha}$ .

Вязкость крови измеряли на ротационном вискозиметре [6] при напряжении сдвига 0,05 и 0,1 Па. Агрегацию эритроцитов изучали реоскопическим методом [6] по скорости процесса агрегации. О деформируемости эритроцитов судили по скорости фильтрации клеток через фильтры с диаметром пор 5 мкм. Механическую резистентность оценивали по скорости ультразвукового гемолиза при подводимой мощности 0,4 Вт/см<sup>2</sup> и частоте 880 кГц [8]. Агрегацию тромбоцитов устанавливали фотометрически на агрегометре «Chrono-log» (модель 530, Англия). Плазму, богатую тромбоцитами, получали из венозной крови, взятой в пробирку, содержащую 1 мл 3,8% цитрата натрия (объем крови — 9 мл). В 1 мм<sup>3</sup> такой плазмы находилось 250 тыс. тромбоцитов (получали путем центрифугирования цельной крови при 100 g в течение 30 мин при комнатной температуре). На агрегометре регистрировали изменение оптической плотности плазмы, богатой тромбоцитами, при действии АДФ в конечной концентрации  $5 \cdot 10^{-6}$  М. Число тромбоцитов подсчитывали на счетчике тромбоцитов «Platelet Counter PL-100» (Япония).

На первом этапе работы изучали влияние гепарина и пиявита на реологические свойства крови крыс. Образцы крови экспонировали в течение 2 ч при комнатной температуре, а затем оценивали их реологические свойства (см. табл.). Агрегация и механическая резистентность эритроцитов крови,

Сравнительная характеристика реологических параметров крови, стабилизированной гепарином или пиявитом

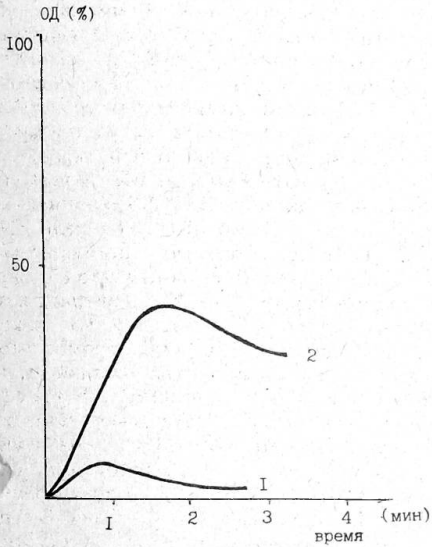
Вид крови и стабилизатора	Гематокрит	Вязкость при напряжении сдвига, мПа·с		Агрегация эритроцитов, с	Фильтруемость эритроцитов, с	Механическая резистентность эритроцитов, с	
		0,1 Па	0,05 Па				
Крыс гепарин	$44,0 \pm 1,0$ (n=16)	$3,1 \pm 0,3$ (n=16)	$7,3 \pm 0,5$ (n=16)	$34,0 \pm 8,1$ (n=7)	$16,8 \pm 2,7$ (n=7)	$224,0 \pm 18,0$ (n=6)	
	пиявит	$44,0 \pm 1,0$ (n=17)	$2,6 \pm 0,2$ (n=17)	$6,3 \pm 0,4$ (n=17)	$44,0 \pm 7,2$ (n=7)	$16,0 \pm 3,2$ (n=7)	$233,0 \pm 15,0$ (n=7)
Людей, больных ишемической болезнью сердца		гепарин	$48,0 \pm 1,5$	$7,9 \pm 0,7$ (n=10)	$17,4 \pm 1,2$ (n=10)	$6,9 \pm 1,3$ (n=7)	$9,7 \pm 1,6$ (n=7)
	пиявит		$48,0 \pm 1,5$	$6,7 \pm 0,5$ (n=8)	$14,3 \pm 1,5$ (n=8)	$9,3 \pm 1,7$ (n=7)	$8,9 \pm 1,6$ (n=8)

стабилизированной пиявитом, оказались несколько ниже, а фильтруемость эритроцитов выше, чем те же показатели крови, стабилизированной гепарином. Интегрально все перечисленные отличия проявлялись в более низкой вязкости крови, стабилизированной пиявитом, при одинаковых средних значениях показателей гематокрита и напряжения сдвига. Хотя выявленные различия параметров были статистически недостоверными, очевидно, что пиявит несколько благоприятнее, чем гепарин, воздействует на реологические свойства крови.

В пробах плазмы, инкубированной с пиявитом, агрегация была на  $34 \pm 8\%$  меньше, чем в пробах, содержащих гепарин. Время агрегации (время достижения минимума оптической плотности) практически не менялось. На рисунке представлены кривые агрегации тромбоцитов, стимулированной АДФ, в присутствии гепарина и пиявита.

В пробах плазмы, полученных из крови больных ишемической болезнью сердца, стабилизированной цитратом натрия, изучали влияние гепарина и пиявита на агрегацию тромбоцитов путем добавления этих растворов непосредственно к кювету агрегометра. В 6 случаях из 8 гепарин в количестве 2 ед./мл вызывал агрегацию тромбоцитов, добавление же пиявита не приводило к изменению оптической плотности. Эти результаты полностью согласуются с данными литературы о способности гепарина индуцировать агрегацию тромбоцитов в опытах *in vitro* и *in vivo* [10, 13].

Таким образом, наши исследования показали, что использование пиявита в качестве стабилизатора крови не только не ухудшает ее реологических свойств, но даже имеет ряд преимуществ по сравнению с гепарином. Эти преимущества выражаются в тенденции к снижению вязкости крови, а также в отсутствии способности вызывать спонтанную агрегацию тромбоцитов. Кроме того, пиявит оказывает более сильное по сравнению с гепарином ингибиторное действие на агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ. Следовательно, можно надеяться, что в будущем данный комплексный антикоагулянт будет использован в качестве эффективного стабилизатора крови.



Запись АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в богатой тромбоцитами плазме, стабилизированной пиявитом (1) и гепарином (2).

На следующем этапе работы оценивали влияние гепарина и пиявита на реологические свойства крови больных ишемической болезнью сердца. Из таблицы видно, что хотя обнаруженные различия также недостоверны, однако имеет место такая же тенденция к улучшению реологических свойств крови в присутствии пиявита, которая наблюдается при анализе крови крыс.

Спонтанную агрегацию тромбоцитов изучали в образцах плазмы, стабилизированной пиявитом либо гепарином. Ни в одной из 8 проб, содержащих пиявит, не было отмечено изменения оптической плотности в течение 10 мин (при отсутствии индуктора агрегации). В 5 из 8 проб, содержащих гепарин, имело место снижение оптической плотности (от 10 до 55%) за счет спонтанной агрегации тромбоцитов.

Во второй серии опытов использовали пробы богатой тромбоцитами плазмы, стабилизированной 3,8% раствором цитрата натрия. К плазме добавляли пиявит либо гепарин, инкубировали в течение 2 ч при 37° и вносили АДФ в качестве индуктора агрега-

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баскова И. П., Никонов Г. И. // В кн.: Тезисы II Всесоюзной конференции «Поражение сосудистой стенки и гемостаз». — Минск, 1983.
2. Баскова И. П., Никонов Г. И. // Биохимия. — 1985. — Т. 50. — С. 424—431.
3. Баскова И. П., Никонов Г. И. // Вопр. мед. химии. — 1986. — № 6. — С. 90—93.
4. Баскова И. П., Никонов Г. И., Мазуров А. В. и др. // Биохимия. — 1987. — № 9. — С. 1461—1468.
5. Кричевский Л. // О сравнительном влиянии гистона и пиявочного экстракта на свертываемость крови. — СПб., 1896.
6. Люсов В. А., Парфенов А. С., Белоусов Ю. Б. // Пробл. гематол. — 1979. — № 2. — С. 7—12.
7. Никонов Г. И., Баскова И. П. // Успехи совр. биол. — 1986. — № 1. — С. 141—154.
8. Парфенов А. С., Радциг Е. Г., Иванова М. В. // Лабор. дело. — 1978. — № 4. — С. 261—264.
9. Халиль С. // Механизмы тромболизиса и ингибирования свертывания крови препаратами из пиявок *Hirudo medicinalis*. — Автореф. канд. дисс. — М., 1987.
10. Cines D., Kaywin P. // New England J. Med. — 1980. — Vol. 303. — P. 788—795.

11. Dunlop M., Prowse C., Dawes J.//Thromb. Res.— 1987.— Vol. 46.— P. 409—410.  
12. Marciniak E.//Thrombos Diathes. haemorh. (Stuttg).— 1975.— Vol. 34.— P. 748.  
13. Matthis F. R.//Blood Coagulation Disorders.— 1986.

14. Mims J., Sarji K., Kleinfelder J.//Thromb. Res.— 1977.— Vol. 10.— P. 291—299.

15. Walsmann P., Markwardt F.//Pharmazie.— 1981.— Vol. 36.— P. 653.

Поступила 15.07.88

УДК 615.811.2—02:612.112.3

## ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА ИЗ МЕДИЦИНСКИХ ПИЯВОК (*HIRUDO MEDICINALIS*) НА ФАГОЦИТОЗ И СИСТЕМУ КОМПЛЕМЕНТА

И. П. Баскова, Г. И. Никонов, Э. Г. Миркамалова, В. В. Зинченко, Л. В. Козлов

*Кафедра физиологии человека и животных (зав.— акад. АМН СССР И. П. Ашмарин)  
Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова,  
Лаборатория клинической иммунологии (зав.— канд. мед. наук Н. И. Гурарий)  
Научно-исследовательского института эпидемиологии, микробиологии  
и инфекционных заболеваний МЗ УзССР*

Медицинская пиявка оказывает много-стороннее положительное действие при целом ряде заболеваний [14]. Понимание механизма лечебного эффекта гирудотерапии возможно лишь при изучении широкого спектра биологически активных веществ, продуцируемых медицинской пиявкой и содержащихся в секрете ее слюнных желез.

Кроме таких известных ингибиторов протеолитических ферментов, как гирудин [22], бделлины [18] и эглины [19], а также фермент гиалуронидаза [17], нами в секрете слюнных желез медицинских пиявок были обнаружены новый фермент дестабилаза, разрушающий изопептидные связи в стабилизированном фибрине и оказывающий тромболитическое действие [1], ингибитор калликреина плазмы крови и простагоиды [2], по спектру действия подобные простаглицлину и его стабильным аналогам. Нами показано, что секрет пиявок независимо от наличия в нем гирудина подавляет тромбоцитарно-сосудистый гемостаз, препятствуя адгезии тромбоцитов на поверхности коллагена и агрегации тромбоцитов, стимулированной индукторами различной природы, путем активации аденилатциклазы мембран тромбоцитов [3]. Независимо от наличия гирудина секрет блокирует контактную стадию внутреннего механизма свертывания крови путем ингибирования калликреина плазмы крови и фактора Хагемана [4].

Однако секрет пиявок воздействует не только непосредственно на компоненты, участвующие в процессах гемостаза. Отмечено положительное действие гирудотерапии при ряде заболеваний, непосредственно не связанных с нарушением гемостатического процесса. Так, известно, что гирудотерапия оказывает выраженное противовоспалительное действие [14], повышает фагоцитарную способность крови больных [13], положительно влияет при различных нарушениях функционального состояния организма [9].

В связи с этим целью настоящей работы являлось изучение влияния секрета слюн-

ных желез и экстрактов из медицинских пиявок на фагоцитарную способность нейтрофилов человека, на компоненты системы комплемента, обеспечивающей защитные функции организма.

Секрет слюнных желез получали от медицинских пиявок, голодавших не менее 3 мес. В работе использовали разбавленные физиологическим раствором порции секрета, содержащие около 5 мг белка в 1 мл. Экстракты готовили путем размельчения пиявок в высокоскоростном гомогенизаторе «Полиэрон» с двойным объемом физиологического раствора при температуре 4°. Надосадочную жидкость отделяли центрифугированием при 4° в течение 30 мин при 2000 об./мин. В работе применяли также лиофилизированный диализат, который получали после диализа гомогената против дистиллированной воды при 4° в течение 48 ч.

Препараты из медицинских пиявок, применявшиеся нами в работе, обладали характерным для них спектром антигемостатических свойств и ингибировали протеолитическую активность трипсина и химотрипсина [16]. Фагоцитарную активность нейтрофилов человека определяли по известному методу [12]. Антикомплемментарную активность (по классическому пути активации) оценивали по снижению гемолитической активности разбавленной сыворотки крови человека после ее инкубации с исследуемым препаратом [6]. В инкубационную смесь вносили 200 мкл суспензии сенсibilизированных эритроцитов барана и продолжали инкубацию. Контрольная проба не содержала исследуемого препарата. После инкубации в каждую пробу добавляли раствор NaCl, центрифугировали и определяли гемолиз по поглощению при длине волны 412 нм. Активацию комплемента по альтернативному пути анализировали в соответствии с методом [7]. Степень влияния концентрации добавленного экстракта на фагоцитарную активность показана на рис. 1: с разведением



препарата несколько возростали и фагоцитарный индекс, и процент фагоцитоза нейтрофилами.

Диализат также обладает способностью повышать фагоцитоз нейтрофилов (см. табл.).

Как видно из результатов, представленных в таблице, диализат имеет более выраженную фагоцитарную активность по сравнению с исходным экстрактом. Недиализуемые примеси, содержащиеся в экстракте, по-видимому, экранируют проявление его влияния на фагоцитарную способность. Этим же обстоятельством, вероятно, следует объяснять повышение активности цельного экстракта при его разведении (рис. 1).

Антикомplementарная активность секрета пиявок по классическому пути весьма велика (рис. 2А). Ингибирование альтернативного пути активации компонента секретом пиявок несколько ниже и является дозозависимым как с инкубацией, так и без предварительной инкубации с сывороткой крови (рис. 2Б).

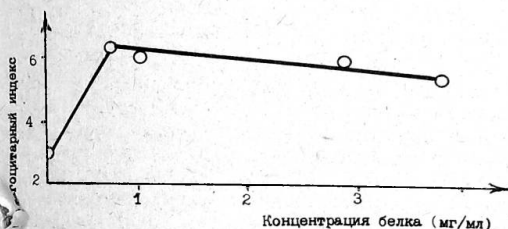


Рис. 1. Изменение фагоцитарной активности нейтрофилов в присутствии экстракта из гомогената пиявок различной концентрации.

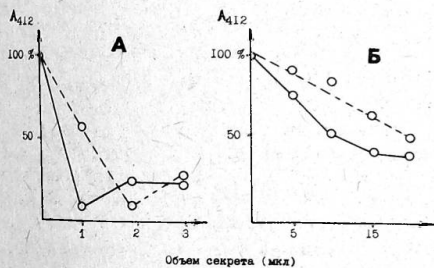


Рис. 2. Действие секрета слюнных желез пиявок на активацию системы комплемента по классическому (А) и альтернативному (Б) путям. Сплошная линия — инкубация с сывороткой при 37° в течение 30 мин, пунктирная — без инкубации. Активность ( $A_{412}$ ) выражена в % (ось ординат).

Представленные результаты свидетельствуют о том, что секрет пиявок взаимодействует с компонентами системы комплемента. Инактивация комплемента в крови, вероятно, является защитной функцией пиявки, предохраняющей клетки ее организма от литического воздействия комплемента при насыщении крови.

В настоящей работе сделана первая попытка раскрыть механизмы негемостатического эффекта гирудотерапии на основе изучения свойств секрета слюнных желез медицинских пиявок и препаратов, его содержащих. Из данных литературы известно, что кровь кишечного канала медицинских пиявок обладает повышенной фагоцитарной активностью [13]. У больных, подвергшихся гирудотерапии, фагоцитарная активность увеличивается в 2—3 раза [13]. Нами показано, что экстракты из гомогената пиявок, добавленные к крови здоровых людей, *in vitro* повышают фагоцитарную активность нейтрофилов. Эта активность экстрактов связана с относительно низкомолекулярной фракцией, способной проникать через поры целлофана при диализе.

Показатель фагоцитоза лейкоцитов является одним из критериев оценки уровня сопротивляемости организма инфекциям [10]. Фагоцитоз — важнейшая составная часть иммунологической защиты организма. В последние годы фагоциты, прежде всего нейтрофилы, рассматривают как узел связи, своего рода стратегическую мишень в каскадных реакциях соединительной ткани [8]. Полагают, что свойства нейтрофилов определяются в первую очередь специфической (молекулярной) рецепцией, позволяющей воспринимать физико-химические свойства окружающей среды и той поверхности, с которой они взаимодействуют [8]. Главные доводы в пользу такой рецепции получены при изучении стимуляции нейтрофилов факторами системы комплемента, иммуноглобулинами и хемотаксически активными пептидами [20]. Фагоцитарная активность нейтрофилов определяется рецепцией C3b компонента комплемента. Поглощение бактерий коррелирует с количеством связанного C3b компонента и подавляется при его истощении [21].

Компоненты системы комплемента являются не только медиаторами острого воспаления [11], но и иммунопотенцирующими модуляторами, осуществляющими связь между активацией комплемента и по-

#### Влияние препаратов из медицинских пиявок на фагоцитарную активность нейтрофилов

Препарат	л	Фагоцитарный индекс	Процент фагоцитоза
Физиологический раствор	11	$2,9 \pm 0,8$	$54,2 \pm 10,8$
Экстракт (концентрация белка — 12 мг/мл)	25	$5,5 \pm 1,6$	$75,9 \pm 7,7$
Р		$< 0,001$	$< 0,001$
Диализат (концентрация белка — 5 мг/мл)	14	$6,2 \pm 2,2$	$79,5 \pm 4,6$
Р		$< 0,001$	$< 0,001$

следующим иммунным ответом [16]. Причиной иммунной стимуляции организма может быть освобождение фрагментов при активации системы комплемента [5].

Можно предположить, что генерализованное действие секрета слюнных желез медицинских пиявок при гирудотерапии, выражающееся в повышении фагоцитарной способности лейкоцитов, объясняется взаимодействием попадающего в капиллярный кровоток секрета с компонентами системы комплемента. Однако нельзя исключать также возможность непосредственного взаимодействия секрета пиявок с нейтрофилами путем связывания со специфическими рецепторами, которые обуславливают реактивность клеток к определенному набору функциональных модуляторов [20].

Проведенные нами эксперименты подтвердили, что секрет слюнных желез пиявок обладает антикомплемментарной активностью по классическому и альтернативному путям активации, то есть способен связываться с компонентами обоих путей активации комплемента. При этом могут происходить активация и потребление других компонентов системы комплемента, обеспечивающих иммуностимулирующее действие [5].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Баскова И. П., Никонов Г. И. // Биохимия. — 1985. — Т. 50. — С. 424—431.
2. Баскова И. П., Никонов Г. И. // ДАН СССР. — 1987. — № 6. — С. 1492—1493.
3. Баскова И. П., Никонов Г. И., Мазуров А. В. и др. // Биохимия. — 1987. — Т. 52. — № 9. — С. 1461—1467.
4. Баскова И. П., Халиль С., Никонов Г. И. // Бюлл. экпер. биол. — 1984. — № 6. — С. 142—143.
5. Козлов Л. В., Зинченко А. А., Соля-

ков Л. С. и др. // Биоорг. химия. — 1983. — Т. 9. — С. 1047—1055.

6. Козлов Л. В., Крылова Ю. И., Чух В. П., Молчанова Н. П. // Биоорг. химия. — 1982. — Т. 8. — С. 652—659.

7. Козлов Л. В., Соляков Л. С. // Биоорг. химия. — 1982. — Т. 8. — С. 342—348.

8. Маянский А. Н., Маянский Д. Н. // Очерки о нейтрофиле и макрофаге. — Новосибирск, 1983.

9. Никонов Г. И., Баскова И. П. // Успехи совр. биол. — 1986. — № 1. — С. 141—154.

10. Фагоцитоз и иммунитет. // Всесоюзный симпозиум, посвященный 100-летию создания И. И. Мечниковым фагоцитарной теории иммунитета. — М., 1983.

11. Хорст А. // Молекулярные основы патогенеза болезней. — М., Медицина, 1982.

12. Чернушенко Е. Ф., Колосова Л. С. // Иммунологические исследования в клинике. — Киев, 1978.

13. Шишкина И. Д. // Влияние медицинских пиявок на микроорганизмы и на организм человека. — Автореф. канд. дисс. — Рязань, 1953.

14. Шеголев Г. Г., Федорова М. С. // Медицинская пиявка и ее применение. — М., Медгиз, 1955.

15. Baskova I. P., Nikonov G. I., Cherksova D. U. // Folia Haematol. — 1984. — Vol. 111. — P. 831—837.

16. Chenoweth D. E., Goodman M. G., Weigle W. O. // J. Exptl. Med. — 1982. — Vol. 156. — P. 68—78.

17. Claude A. // J. Exptl. Med. — 1937. — Vol. 66. — P. 353—356.

18. Fritz H., Gerbhart M., Meister R., Fink E. // In: Proc. Int. Research on Proteinase Inhibitors. — Munich, 1971.

19. Fritz H., Krejci K. // Methods in Enzymology. — N.-Y. — 1976. — Vol. 45. — P. 797.

20. Hemson P. M. // Immunol. Commun. — 1976. — Vol. 5. — P. 757—774.

21. Stossel T. P. // In: Neutrophil Physiol. Pathol. (Eds.: Humbert J. R. et al.). — London, 1975.

22. Walsmann P., Markwardt F. // Pharmazie. — 1981. — Vol. 36. — P. 653—660.

Поступила 15.07.88.

УДК 616.12—008.331.1—085.225.2:612.146

## ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ КОРИНФАРОМ

Б. М. Щепотин, Я. М. Ена, В. Н. Зарицкая

Кафедра пропедевтики внутренних болезней (зав.— проф. Б. М. Щепотин)  
Киевского медицинского института имени А. А. Богомольца

Антагонисты кальция, в частности коринфар, являются мощными артериодилатирующими препаратами, которые успешно применяются в последнее время в лечении артериальной гипертензии. Известно, что изменение реологических свойств крови ведет к нарушениям кровообращения в мельчайших кровеносных сосудах. Имеются отдельные сообщения о действии коринфара на показатели реологии крови у больных стенокар-

дией напряжения [1, 5]. Работ о влиянии коринфара на реологические параметры крови у больных гипертонической болезнью в доступной литературе мы не встретили.

В связи с этим в настоящем исследовании предпринята попытка изучить влияние препарата на гемореологические показатели у больных гипертонической болезнью II стадии при проведении курсового лечения.

Обследовано 40 больных в возрасте от 39

до 62 лет с гипертонической болезнью II стадии (по классификации ВОЗ). Из них 23 пациента получали монотерапию коринфаром: 13 человек — в течение трех дней (1-я группа) и 10 — двух нед (2-я группа). Коринфар назначали в дозе 30—60 мг в сутки в зависимости от эффективности. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц обоего пола в возрасте от 23 до 55 лет.

Определяли следующие гемореологические показатели: вязкость цельной крови ротационным вискозиметром В. Н. Захарченко в диапазоне низких скоростей сдвига [4], гематокрит, интенсивность агрегации эритроцитов по Борну [6] с использованием в качестве агрегантов растворов фибриногена и гамма-глобулина, спонтанную агрегацию, время начала агрегации, интенсивность агрегации, наличие дезагрегации тромбоцитов фотометрическим способом [7] с применением АДФ фирмы «Reanal», содержание фибриногена в плазме крови [2], растворимый фибрин этаноловым тестом [11], продукты расщепления фибрина/фибриногена в плазме крови по методу Т. В. Варецкой [3].

На протяжении трехдневного курса лечения коринфаром у больных 1-й группы наблюдалось нестабильное снижение АД: после отмены препарата АД часто возвращалось к исходным значениям. Вязкость цельной крови, величина гематокрита, агрегация эритроцитов и концентрация фибриногена почти не изменялись (см. табл.). Не выявлено существенных сдвигов и некоторых показателей системы гемостаза: содержание растворимого фибрина и продуктов расщепления фибрина/фибриногена ос-

тались прежними. Исключение составили лишь отдельные показатели агрегации тромбоцитов. Так, у больных этой группы интенсивность агрегации тромбоцитов достоверно снизилась с 28,9 до 22%; другие показатели (спонтанная агрегация, время начала агрегации и дезагрегация) не изменились.

Иная картина была констатирована у больных, получавших 2-недельный курс лечения коринфаром. У большинства из них наблюдалось снижение вязкости цельной крови и предела текучести, имелась тенденция к понижению величины гематокрита и уровня фибриногена. У всех больных заметно улучшились все показатели агрегационной способности тромбоцитов: в 2 раза уменьшилась спонтанная агрегация, увеличилось время начала агрегации, почти нормализовалась интенсивность агрегации, в 37,5% случаев появилась дезагрегация. Однако интенсивность агрегации эритроцитов, уровень растворимого фибрина и продуктов расщепления фибрина/фибриногена существенно не изменились.

Терапевтический эффект коринфара у больных этой группы с высоким уровнем АД был неоднозначным. Более значительное и стабильное снижение АД отмечалось у больных с малоизмененным гемореологическим статусом, в то время как у лиц со значительным нарушением текучести крови гипотензивный эффект коринфара был менее выражен и в отдельных случаях менее стойк.

При сравнительном анализе динамики показателей гемореологических свойств крови в процессе трехдневного и двухнедель-

Динамика показателей реологических свойств крови и гемостаза у больных гипертонической болезнью II стадии под влиянием коринфара ( $M \pm m$ )

Показатели	Контроль	3-дневный курс коринфара		2-недельный курс коринфара	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Вязкость цельной крови, Н·с·м <sup>-2</sup>	7,3 ± 0,3	10,7 ± 0,5	9,9 ± 0,7 P > 0,05	8,6 ± 0,5	7,8 ± 0,6 P < 0,05
Предел текучести, Н·м <sup>-2</sup>	0,15 ± 0,01	0,29 ± 0,03	0,25 ± 0,03 P > 0,05	0,24 ± 0,02	0,20 ± 0,03 P < 0,05
Гематокрит, %	44,0 ± 0,6	48,6 ± 1,2	47,3 ± 1,3 P > 0,05	45,6 ± 1,3	44,2 ± 1,6 P > 0,05
Интенсивность агрегации эритроцитов, %	19,0 ± 0,64	24,1 ± 3,6	23,3 ± 2,0 P > 0,05	21,7 ± 1,5	22,2 ± 2,0 P < 0,05
Агрегация тромбоцитов спонтанная, %	нет	30	28,6	22,2	11,1
время начала, мин.	12,0 ± 0,7	9,3 ± 1,3	9,9 ± 2,7 P > 0,05	7,9 ± 1,4	9,7 ± 1,3 P < 0,01
интенсивность, %	17,5 ± 1,3	28,9 ± 6,2	22,0 ± 2,0 P < 0,01	33,8 ± 5,6	22,9 ± 2,6 P < 0,001
деагрегация, %	50	—	—	нет	37,5
Фибриноген, г/л	2,6 ± 0,1	4,0 ± 0,2	4,1 ± 0,2 P > 0,05	4,0 ± 0,4	3,9 ± 0,3 P > 0,05
Растворимый фибрин, %	нет	15,4	15,4	33,3	33,3
Продукты расщепления фибрина/фибриногена, %	нет	нет	нет	11,1	11,1



ного курсов лечения было выявлено, что при коротком курсе терапии наблюдается выраженное, но кратковременное снижение АД, не изменяются важные показатели реологии крови. Более длительное применение препарата ведет к стойкому снижению АД и к улучшению текучести крови в системе микроциркуляции.

В литературе имеются рекомендации длительного (1—4 мес) приема коринфара для достижения стабильного гипотензивного эффекта [9].

По существующим воззрениям, гипотензивное действие коринфара осуществляется посредством артериодилатации и снижения активности ренина плазмы, особенно при тяжелом течении артериальной гипертензии [8]. Коринфар способствует дезагрегации тромбоцитов [13], препятствуя увеличению концентрации внутриплазматического кальция блокадой кальциевых каналов тромбоцитарных мембран, ингибирует синтез тромбосана в тромбоцитах [10].

Наши исследования показали, что под влиянием коринфара нормализуются показатели агрегационной способности тромбоцитов, особенно при длительном применении, что может быть одним из факторов снижения периферического сосудистого сопротивления [12].

Таким образом, полученные результаты дают основание рекомендовать больным гипертонической болезнью II стадии с измененными реологическими свойствами длительный прием коринфара с целью дости-

жения гипотензивного эффекта и улучшения текучести крови.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алмазов В. А., Стрижак И. Г., Шаньгина К. И. // В кн.: III Всесоюзная конференция по противотромботической терапии в клинической практике.— Тезисы докладов.— М., 1986.
2. Белицер В. А., Варецкая Т. В., Бутилин Ю. И. и др. // Лабор. дело.— 1983.— № 4.— С. 38—42.
3. Дранник Г. Н., Ена Я. М., Варецкая Т. В. // Продукты расщепления фибрина/фибриногена при патологических процессах.— Киев, Здоров'я, 1987.
4. Захарченко В. Н., Люсов В. А., Ларионов С. М., Белоусов Ю. Б. // Лабор. дело.— 1971.— № 11.— С. 662—664.
5. Корабельщиков Н. И., Бичко М. В., Рижко Н. В. // Врач. дело.— 1985.— № 4.— С. 19—21.
6. Лакин К. М., Захаров М. С., Овнатанова М. С. // Фармакол. и токсикол.— 1975.— № 2.— С. 188—192.
7. Born G. // J. Physiol.— 1962.— Vol. 162.— P. 67—68.
8. Buhler F. R., Bolli P., Erne P. et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol.— 1985.— Vol. 7.— P. 21—27.
9. Chaignon M., Lucsko M., Rapoud J. et al. // Arch. Malad. Coeur.— 1985.— Vol. 78.— P. 67—72.
10. Davi G., Novo S., Fiore M. et al. // Thromb. Res.— 1982.— Vol. 28.— P. 837—844.
11. Godal H. C., Abildgaard V. // Scand. J. Haematol.— 1966.— Vol. 3.— P. 342—350.
12. Mehta J., Mehta P. // Amer. J. Cardiol.— 1981.— Vol. 47.— P. 331—334.
13. Takahara K., Kuroiwa A., Matsushima T. et al. // Am. Heart. J.— 1985.— Vol. 109.— P. 4—8.

Поступила 17.02.88.

УДК 616.127—005.8—078.7:616.151.5

## ИММУНОФЕРМЕНТНЫЙ МЕТОД ОЦЕНКИ АКТИВНОСТИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

А. В. Соловьев, Г. А. Ермолин, М. М. Диков, Г. А. Игнашенкова, Е. Е. Ефремов

Институт экспериментальной кардиологии (директор — акад. АМН СССР В. Н. Смирнов)  
ВКНЦ АМН СССР, Москва

Согласно современным представлениям, внутрисосудистое свертывание крови занимает доминирующее значение в патогенезе инфаркта миокарда [3, 7, 9]. Развитие синдрома ДВС у больных острым инфарктом миокарда связано с поступлением значительного количества прокоагулянтного материала в кровяное русло, что приводит к расстройству в системе гемостаза с образованием микротромбов в артериолах, капиллярах и венах различных органов с нарушением или без нарушения их функции. Одновременно активируется фибринолитическая система, что сопровождается расщеплением фибрина и фибриногена и появлением в связи с этим в крови продуктов их

деградации (ПДФ). Присутствие в кровотоке денатурированного белка, обломков инфарктированного миокарда ведет к возрастанию фагоцитарной активности клеток ретикулоэндотелиальной системы. Частицы же, подлежащие фагоцитозу, распознаются благодаря наличию на их поверхности маркеров-опсонин, одним из которых является фибронектин [6]. Кроме того, фибронектин, обладая антитромботическими свойствами, повышает растворимость фибрин-мономера и служит медиатором клиренса патологических продуктов коагуляции [11]. Процесс рассеянного внутрисосудистого свертывания крови продолжается до тех пор, пока не нормализуется коагуляционный механизм и

из крови не будут удалены избыточные количества ПДФ и клеточного детрита из зоны инфаркта миокарда [5, 9, 10].

Клиническая диагностика синдрома ДВС зачастую трудна, так как формирование признаков заболевания обусловлено не только им. В случае отсутствия критических ситуаций, при которых ДВС определяет значительную часть клинических симптомов, она может быть даже и невозможной. Решающее значение в таких случаях имеет лабораторная диагностика. Наиболее трудны в лабораторной диагностике синдрома ДВС случаи клинически гладкого течения заболевания, при котором количество тромбоцитов и их функциональная активность, а также концентрация и активность плазменных факторов свертывания крови не уменьшены в связи с адекватным воспроизводством последних [4], а при суперкомпенсированных формах ДВС даже заметно увеличены.

Специфическим признаком, который наблюдается при всех формах синдрома ДВС является микроангиопатическая гемолитическая анемия. Сущность ее заключается в отложении в микроциркуляторном русле проточных нитей фибрина, которые повреждают струму эритроцитов, ускоряя их разрушение, что приводит к насыщению плазмы свободным гемоглобином [4, 9].

Следовательно, различные формы синдрома ДВС можно определять при наличии повышенного содержания ПДФ и свободного гемоглобина в крови больных острым инфарктом миокарда, а изменения содержания в ней фибронектина отражат интенсивность клиренса патологических продуктов коагуляции и клеточного распада из зоны миокарда [5, 6, 10, 11].

Существует ряд методов для определения ПДФ, содержания фибронектина и свободного гемоглобина в крови [1]. Однако они либо громоздки и дают большое расхождение результатов, либо, обладая достаточной точностью (например, радиоиммунологический метод), имеют высокую стоимость регистрирующей аппаратуры и нуждаются в специальных условиях для их применения.

Более приемлемы для массовых, серийных определений ПДФ, уровня фибронектина и свободного гемоглобина в крови иммуноферментные методы, отличающиеся простотой исполнения, точностью и невысокой стоимостью аппаратуры.

Задачей нашей работы являлось изучение содержания ПДФ, фибронектина и свободного гемоглобина в крови здоровых и больных острым инфарктом миокарда разработанным иммуноферментным методом (твердофазная сэндвич-модификация для количественного определения данных показателей) и оценка активности системы гемостаза у больных с неосложненным острым инфарктом миокарда.

Учитывая данные ряда авторов [2, 8, 9]

о кратковременности пиков гиперкоагуляции у больных острым инфарктом миокарда в ранние сроки заболевания, мы сочли необходимым испытать иммуноферментный метод в определении ПДФ, фибронектина и свободного гемоглобина в крови в течение первых 3 сут от начала болезни. Исследования были проведены в Донецком мединституте.

Контрольную группу составили 12 здоровых мужчин в возрасте от 21 до 29 лет. С целью повышения значимости результатов, полученных иммуноферментным методом, в исследуемую группу подбирали больных с верифицированным диагнозом острого инфаркта миокарда и с гладким, неосложненным течением в условиях лечения без применения антикоагулянтов.

Диагноз острого инфаркта миокарда ставили согласно критериям ВОЗ (1970) по результатам повторного клинического, электрокардиографического и лабораторного исследования. Было обследовано 25 больных (14 мужчин и 11 женщин) в возрасте от 42 до 77 лет. Инфаркт миокарда был крупноочаговым (нижней локализации — у 7, передней — у 10) и трансмуральным передним (у 8).

Кровь у больных, поступающих через 2—5 ч от начала сильного ангинозного приступа, исследовали в динамике через каждые 3 ч в течение первых 3 сут. Концентрация свободного гемоглобина и фибронектина в плазме здоровых лиц составила соответственно  $34,7 \pm 0,2$  и  $323 \pm 43,2$  мкг/мл, а содержание ПДФ в сыворотке крови —  $20,1 \pm 6,0$  мкг/мл.

Содержание фибронектина у больных острым инфарктом миокарда к 5 ч от начала сильного ангинозного приступа снижалось, достигая к 9 часам наблюдения наименьших значений —  $128,1 \pm 11,2$  мкг/мл ( $P < 0,01$ ), что было почти в 3 раза ниже нормы, а уровень ПДФ и свободного гемоглобина в крови к этому сроку увеличивался в 2—3 раза — соответственно  $74,3 \pm 3,7$  ( $P < 0,01$ ) и  $66,3 \pm 2,1$  мкг/мл ( $P < 0,01$ ).

При сопоставлении взаимосвязи между содержанием в крови ПДФ и фибронектина, свободного гемоглобина и фибронектина определена четкая отрицательная корреляция ( $r = -0,78$ ;  $P < 0,05$  и  $r = -0,82$ ;  $P < 0,05$  соответственно). К 18 ч исследования концентрация фибронектина возросла до  $253,2 \pm 34,5$  мкг/мл ( $P < 0,02$ ) и к 75 ч приблизилась к нормальным значениям.

Концентрация свободного гемоглобина и ПДФ в крови больных острым инфарктом миокарда в последующие 3-часовые интервалы наблюдения медленно нарастала и к 33—36 ч резко поднялась до  $308,82 \pm 23,1$  мкг/мл ( $P < 0,03$ ) и  $310,0 \pm 16,9$  мкг/мл ( $P < 0,02$ ), что в 9—15 раз превышало уровень здоровых лиц. Таким образом, максимальному росту содержания ПДФ и свобод-

ного гемоглобина плазмы, зарегистрированному через 33—36 ч от начала заболевания, предшествовало наибольшее падение уровня фибронектина в крови к 9 ч заболевания. Высокая напряженность гемоагуляционного потенциала (по уровню ПДФ и свободного гемоглобина) держалась до 42—45 ч исследования и к исходу 48—51 ч эти показатели в крови снизились соответственно до  $64,5 \pm 2,8$  мкг/мл ( $P < 0,01$ ) и  $163,5 \pm 14,3$  мкг/мл ( $P < 0,02$ ), но не нормализовались к окончанию периода наблюдения. При оценке взаимосвязи между уровнями первого и второго показателей в крови больных выявлена четкая прямая корреляция ( $r = +0,83$ ;  $P < 0,05$ ).

Итак, в системе гемостаза у больных крупноочаговым и трансмуральным инфарктом миокарда при гладком неосложненном течении выявляется синдром ДВС по динамическому (в часах) изменению показателей ПДФ, свободного гемоглобина и фибронектина, определяемых серийно иммуноферментным методом. Впервые нами установлено, что увеличение содержания ПДФ и свободного гемоглобина в крови больных острым инфарктом миокарда идет параллельно и сопровождается одновременным достоверным снижением уровня фибронектина. Кроме того, показано, что снижение содержания фибронектина почти на сутки предопределяет максимальное напряжение гемоагуляционного потенциала и может служить маркером для оперативного прогнозирования развития синдрома ДВС.

#### ВЫВОДЫ

1. Иммуноферментный метод позволяет определять содержание продуктов деградации фибрина/фибриногена, фибронектина и свободного гемоглобина в крови здоровых и больных острым инфарктом миокарда.

2. У больных крупноочаговым и трансмуральным острым инфарктом миокарда с гладким неосложненным течением содержание продуктов деградации фибрина/фибриногена и свободного гемоглобина в крови повышается одновременно выше нормы почти в 3 раза к 9 ч от начала сильного ангинозного приступа, а максимум их увеличения (соответственно в 15—16 и 9 раз) отмечается через 36—42 ч от момента заболевания. Затем их уровень к 51 ч наблюдения значительно снижается, однако к исходу 3 сут не нормализуется.

3. Уровень фибронектина в крови больных острым инфарктом миокарда с гладким, не-

осложненным течением спускается ниже нормы почти в 3 раза к 9 ч от начала заболевания, затем к 18 ч исследования возрастает и к нормальным значениям приближается лишь к 75 ч наблюдения.

4. Динамическое (в часах) совместное определение продуктов деградации фибрина/фибриногена, свободного гемоглобина и фибронектина в крови больных с гладким, неосложненным течением заболевания позволяет выявлять синдром ДВС, а значительное снижение концентрации фибронектина при этом указывает на начало рассеянного внутрисосудистого свертывания крови и предопределяет почти за сутки максимальное напряжение гемоагуляционного потенциала (наибольшие значения продуктов деградации фибрина/фибриногена и свободного гемоглобина).

5. Простота исполнения, высокая точность, доступность регистрирующей аппаратуры позволяет рекомендовать иммуноферментные тест-системы на продукты деградации фибрина/фибриногена, свободный гемоглобин и фибронектин в крови для прогнозирования, диагностики и лечебного контроля состояния системы гемостаза при развитии синдрома ДВС у больных острым инфарктом миокарда.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Балуда В. П., Баркаган З. С., Гольдберг Е. Д. и др. // Лабораторные методы исследования системы гемостаза. — Томск, 1980.
2. Белоусов Ю. Б., Панченко Е. П., Кудавев М. Т. и др. // Кардиология. — 1983. — № 10. — С. 41—46.
3. Комаров Ф. И., Бокарев И. Н., Марчукова Е. В., Кабаева Е. В. // Сов. мед. — 1980. — № 8. — С. 7—12.
4. Макацария А. Д. // Акуш. и гин. — 1983. — № 6. — С. 68—71.
5. Титов В. Н., Ермолин Г. А., Руда М. Я. и др. // Тер. арх. — 1985. — № 6. — С. 47—52.
6. Титов В. Н., Санфирова В. М. // Тер. арх. — 1984. — № 7. — С. 147—149.
7. Чазов Е. И., Лакин К. М. // Антикоагулянты и фибринолитические средства. — М., Медицина, 1977.
8. Шулипенко И. М., Мистрюков М. М. // В. кн.: Клинические аспекты рассеянного внутрисосудистого свертывания крови. — Киев, 1982.
9. Braun P., Mesko E., Gedeon A. // Z. ges. inn. Med. — 1976. Bd. 31. — S. 758—759.
10. Clemmensen I. // Haematologia. — 1984. — Vol. 17. — P. 101—106.
11. Kaplan I. E., Snedeker P. W., Baum S. H. et al. // Trombos. Haemost. — Vol. 49. — P. 217.

Поступила 05.10.87.



## ЗНАЧЕНИЕ ПРОТИВОТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

В. Г. Вогралик, М. Т. Сальцева, Н. В. Аминова, В. И. Клеменов

*Кафедра внутренних болезней № 3 (зав.— проф. В. Г. Вогралик)  
Горьковского медицинского института имени С. М. Кирова*

Многочисленными исследованиями показано, что внутрисосудистое тромбообразование — одна из основных причин смерти больных ишемической болезнью сердца. Поэтому чрезвычайно актуальными являются вопросы профилактики тромбоэмболических осложнений и разработки тактики дифференцированной противотромботической терапии при ишемической болезни сердца, в том числе при хронических формах заболевания.

Сложность патогенеза тромбозов обязывает в целях их эффективной профилактики и лечения проводить мероприятия, направленные на нормализацию процессов свертывания крови, агрегации тромбоцитов, фибринолиза, реологических свойств крови и функциональных свойств стенки сосудов, препятствующих внутрисосудистому тромбообразованию. В последние годы для наилучшего эффекта нормализации гемостаза предлагают комбинации антикоагулянтов, антиагрегационных и фибринолитических препаратов [3, 4], однако из-за частого развития побочных реакций тромболитических средств их широко не используют. В связи с этим наше внимание привлекла фибринолитически активная плазма, полученная из крови скоропостижно умерших людей. Кадаверная плазма, обладая высокой фибринолитической активностью, отличается от известных тромболитических препаратов (стрептазы, урокиназы, фибринолизина и др.) разносторонностью действия на сгустки фибрина, отсутствием фибринолитического действия, антитромбиновой активностью и высоким содержанием активатора пламиногена [2]. Эти качества фибринолитически активной плазмы дают возможность использовать ее для коррекции гиперкоагуляционных состояний и профилактики тромботических осложнений у больных коронарным атеросклерозом, так как при ишемической болезни сердца, как известно, наблюдаются выраженный дефицит активатора пламиногена, обусловленный прежде всего патологией сосудистой стенки, и нередко хроническое внутрисосудистое свертывание крови.

С целью улучшения результатов лечения и предотвращения тромбообразования у больных коронарным атеросклерозом с клиническими проявлениями ишемической болезни сердца мы использовали трансфу-

зии «фибринолизной» плазмы, назначали гепарин, ацетилсалициловую кислоту и нитросорбид (или другой нитрат), что сопровождалось воздействием на разные звенья гемостаза: систему свертывания крови, фибринолиз, тромбоцитарно-эритроцитарное звено [1]. Схема коррекции гиперкоагуляции при ишемической болезни сердца заключается в том, что на фоне терапии небольшими дозами ацетилсалициловой кислоты (4—7 мг/кг массы в сутки), гепарина (10—15 тыс. ед. в сутки), нитросорбида в оптимальной дозировке, внутривенно капельно переливают фибринолитически активную плазму в дозе 150—200 мл 3—4 раза с интервалом в 2—3 дня. Заготовка кадаверной плазмы высокой активности (свыше 100 ед. по К. И. Зыковой) производилась в отделе консервации тканей Горьковского научно-исследовательского института травматологии и ортопедии. После завершения трансфузий плазмы продолжают введение гепарина по 5 тыс. ед. 2 раза в сутки подкожно с постепенной (в течение недели) отменой его и ацетилсалициловой кислоты. При выписке больным рекомендуют систематический прием дезагрегантов и базисную терапию нитратами или другими антиангинальными средствами.

Указанный метод применяли для лечения более 50 больных мужчин в возрасте от 40 до 60 лет с ишемической болезнью сердца. Основным клиническим проявлением заболевания была стенокардия напряжения III функционального класса. Среди пациентов 10 человек в прошлом перенесли инфаркт миокарда. Нарушения сердечного ритма (фибрилляция предсердий, экстрасистолия) были отмечены у 15 пациентов, застойная недостаточность кровообращения I—II стадии — у 20. По показателям гемостазиограммы в качестве критериев тромбогенности использовали время свертывания крови, толерантность плазмы к гепарину, содержание фибриногена, фибрин-мономерных комплексов (этаноловый и  $\beta$ -нафтоловый тесты), свободный гепарин, сывороточный тест, антитромбин III, фибринолитическую активность, показатели тромбозастиограммы. АДФ-индуцированную агрегационную активность тромбоцитов изучали на агрегатометре БИАН АТ-1 производства Ленинградского объединения «Красногвардеец». Кривую агрегации оценивали по величине

первичной спонтанной агрегации, латентному периоду вторичной агрегации, величине изменения оптической плотности и истощению агрегации.

У всех пациентов был выявлен синдром гиперкоагуляции. Анализ полученных данных показал повышение агрегационной активности тромбоцитов, активацию свертывающей системы крови и подавление фибринолиза, что обуславливало ускорение латентного внутрисосудистого микросвертывания крови. Латентная внутрисосудистая коагуляция и коагулопатия потребления были подтверждены в наших исследованиях наличием растворимого фибрина, выявленного у 90% больных по этаноловому и β-нафтоловому тестам, снижением уровня антитромбина III и в ряде случаев низкой агрегационной активностью тромбоцитов. У всех пациентов наблюдались выраженные расстройства микроциркуляции по данным бульбарной микроскопии: сужение калибра артериол, расширение и неравномерность калибра венул, увеличение их извитости, аневризмы, сладж-феномен эритроцитов II и III степени, микротромбы (у 17 чел.).

Показаниями к комбинированному лечению трансфузиями фибринолитически активной плазмы, гепарином, ацетилсалициловой кислотой и нитратами мы считали стенокардию напряжения III функционального класса, нарастание недостаточности кровообращения, появление расстройства сердечного ритма, выраженную тромбофилию с явлениями хронического латентного внутрисосудистого свертывания крови и угнетением фибринолиза, нарушения микроциркуляции, а также гепаринорезистентность.

Эффективность лечения контролировали по частоте приступов стенокардии, данным электрокардиографического и велоэргометрического исследований, результатам изучения коагуляционных свойств крови и конъюнктивальной микроциркуляции в динамике до и после лечения.

конъюнктивальной микроциркуляции в динамике до и после лечения.

Клиническое улучшение после курса терапии было зарегистрировано у 86% больных. У 32 пациентов наблюдалось существенное урежение приступов стенокардии при повседневных нагрузках, у 11 — исчезновение приступов стенокардии покоя. У 50% больных отмечено увеличение толерантности к физической нагрузке. Частично были устранены и микроциркуляторные нарушения: микротромбы лизировались у 15 из 17 больных, у 9 человек уменьшилась агрегация эритроцитов, и у 8 больных полностью исчез сладж-феномен. Общий конъюнктивальный индекс снизился с  $13,6 \pm 1,2$  до  $7,3 \pm 1,2$ . Трансфузия фибринолитически активной плазмы вызвала значительное возрастание фибринолитического потенциала крови больного, что является, по современным воззрениям, важнейшим способом защиты организма от тромбозов. Ни у одного из больных, леченных указанным способом, не возникло тромботических осложнений. После переливания фибринолитической плазмы время свертывания крови закономерно возрастало. Снижался уровень фибриногена и растворимого фибрина (см. табл.), увеличивалось содержание гепарина и антитромбина III. Нормализовались показатели тромбозаграммы и уменьшалась агрегационная активность тромбоцитов. Геморрагических осложнений и «рикошетного» эффекта, сопровождающегося гиперкоагуляционными изменениями, в процессе лечения у больных не наблюдалось.

Сравнительные данные о влиянии на гемостаз указанного метода и гепарина в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (у 30 больных) свидетельствовали о преимуществах первого способа, заключающихся в более выраженном повышении фибринолиза и антитромбиновой активности крови, в бо-

Динамика некоторых показателей коагулограммы под влиянием лечения у лиц с ишемической болезнью сердца

Показатели	До лечения (n = 55)	После лечения			
		гепарином и АСК n = 30	P	ФАП, гепарином и АСК (n = 25)	P <sub>2</sub>
Время свертывания, мин	$5,1 \pm 0,3$	$9,7 \pm 1,1$	$< 0,001$	$15,2 \pm 0,5$	$< 0,001$
Фибриноген, г/л	$5,2 \pm 0,1$	$3,7 \pm 0,1$	$< 0,001$	$3,5 \pm 0,1$	$< 0,01$
Этаноловый тест	++ на 10 мин у 20 больных	++ у 7 боль- ных		отрицатель- ный	
Фибриноген «В»	+++ у всех больных	++ у 10 больных		отрицатель- ный	
Гепарин, с	$5,4 \pm 0,4$	$12,7 \pm 0,7$	$< 0,001$	$13,2 \pm 0,5$	$> 0,5$
Фибринолитическая актив- ность, %	$12,0 \pm 1,1$	$25,0 \pm 2,3$	$< 0,001$	$41,0 \pm 3,2$	$< 0,001$
Антитромбин III, %	$56,0 \pm 1,1$	$110,0 \pm 21,5$	$< 0,001$	$120,0 \pm 23,7$	$> 0,5$
Сывороточный тест, с	$38,0 \pm 1,2$	$40,0 \pm 1,5$	$< 0,05$	$45,0 \pm 1,8$	$< 0,001$

лее быстрое исчезновении из циркуляции фибрин-мономерных комплексов (см. табл.).

Противопоказаниями к комбинированному лечению, включающему трансфузии фибринолитически активной плазмы, являются явные или транзиторные кровотечения, язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, стойкое высокое АД и склонность к аллергическим реакциям.

### ВЫВОД

Использование трансфузий фибринолитически активной плазмы на фоне терапии гепарином, ацетилсалициловой кислотой и нитратами приводит к положительному клиническому эффекту — снижению частоты приступов стенокардии, увеличению толерантности к физической нагрузке, смягчает

или устраняет состояние тромбофилии и улучшает микроциркуляцию.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Аминова Н. В. // Выявление факторов риска тромбоза у больных коронарным атеросклерозом с клиникой ишемической болезни сердца и пути их коррекции. — Автореф. канд. дисс. — Краснодар, 1985.

2. Левин Г. Я. // Гемокоагуляционные свойства и клиническое применение плазмы и тромбоцитов кадаверной крови (клинико-экспериментальные исследования). — Автореф. докт. дисс. — М., 1979.

3. Мамедов Я. Д., Рейш А. В. // Пробл. гематол. — 1981. — № 5. — С. 52—55.

4. Федорова З. Д., Парадеева И. К., Быньева Н. А. // В. кн.: Актуальные проблемы гемостазиологии. — М., Наука, 1981. — С. 379—384.

Поступила 16.11.86.

УДК 616.12—002.77—007—07: [612.115 + 612.135]: 615.276.3

## ВЛИЯНИЕ АСПИРИНА И ВОЛЬТАРЕНА НА СОСТОЯНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ, ТРАНСКАПИЛЛЯРНОГО ОБМЕНА И ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТИЗМОМ

О. Л. Александрова

Кафедра госпитальной терапии (зав. — проф. Н. А. Чербова) Саратовского медицинского института

Имеется большое число публикаций, посвященных изучению состояния микроциркуляции при ревматизме, однако влияние на ее параметры нестероидных противовоспалительных средств, в частности аспирина и вольтарена, в сравнительном аспекте исследовано недостаточно.

В задачу нашего исследования входила оценка влияния аспирина и вольтарена на состояние микроциркуляции, транскапиллярного обмена и гемокоагуляции у больных ревматизмом. Под наблюдением находились 77 больных (мужчин — 31, женщин — 46) в возрасте от 16 до 57 лет. Минимальная степень активности обнаружена у 65 человек, умеренная — у 12.

Недостаточность кровообращения I стадии выявлена у 37 пациентов, IIА стадии — у 24; у 16 больных нарушений гемодинамики не было. Сочетанный митральный порок обнаружен у 48 больных, аортальный — у 15, комбинированный митрально-аортальный — у 10. Четверо страдали первичным ревмокардитом без установленного порока сердца. Длительность ревматического анамнеза колебалась от 2 до 18 лет, количество перенесенных рецидивов у обследованных больных было различным (от 1 до 7). Контрольную группу составили 20 здоровых лиц.

Нами проведено комплексное изучение параметров микроциркуляции: характер и степень морфофункциональных сосудистых нарушений при биомикроскопии сосудов

конъюнктивы посредством щелевой лампы ЩЛ-56, а также состояние сосудистой проницаемости: по степени периваскулярного отека конъюнктивы косвенно судили о нарушении сосудистой проницаемости.

Из показателей гемокоагуляции исследовали толерантность плазмы к гепарину, время рекальцификации плазмы, содержание фибриногена, уровень гепарина крови, фибринолитическую активность крови, тромбозластографические показатели (аппарат Hellige).

Исследования проводили до и после 4-недельной комплексной антиревматической терапии с применением аспирина в дозе 3 г в сутки 39 больным (1-я группа) и вольтарена в суточной дозе 100 мг 38 больным (2-я группа).

При биомикроскопии конъюнктивы до курса лечения периваскулярные изменения выявлены у 82% больных, сосудистые — у 98,5%, внутрисосудистые — у 96,7%. Периваскулярные изменения в виде отека, кровоизлияний и гемосидероза конъюнктивы косвенно свидетельствовали о нарушении проницаемости сосудов. Индекс периваскулярных изменений (КИ<sub>1</sub>) был повышен и составил  $0,78 \pm 0,09$  ( $P < 0,001$ ). Установлены сосудистые изменения: нарушения артериоловеноулярных соотношений (1:5—1:4), перепады диаметра, извитость, саккуляции микрососудов, артериоловеноулярные анастомозы. Конъюнктивальный индекс сосудистых изменений (КИ<sub>2</sub>) оказался достоверно по-

вышенным:  $8,11 \pm 1,83$  ( $P < 0,001$ ). Наиболее резкие сосудистые изменения были обнаружены у пациентов с частыми рецидивами и при более выраженной недостаточности кровообращения. Внутрисосудистые нарушения проявлялись замедлением кровотока, его прерывистостью (бусообразной, штрих-пунктирной), развитием феномена сладжа (Книзели). Феномен Книзели I степени был выявлен у 96,6% больных, II — у 61,3%, III — в единичных наблюдениях. Конъюнктивальный индекс внутрисосудистых изменений (КИ<sub>3</sub>) был увеличен ( $3,61 \pm 0,88$ ;  $P < 0,001$ ).

Исследование сосудистой проницаемости у большинства больных ревматизмом показало ее повышение как для жидкости, так и для белка (I тип нарушения транскапиллярного обмена). Проницаемость для жидкости составляла  $9,6 \pm 2,2$  мл ( $P < 0,001$ ), для белка —  $16,5 \pm 2,8\%$  ( $P < 0,01$ ). Гидростатическая проба вызвала неадекватную реакцию капилляров, что свидетельствовало о нарушении их адаптивной функции.

При изучении свертывающей системы крови и фибринолиза у большинства пациентов установлена умеренная гиперкоагуляция в виде увеличения толерантности плазмы к гепарину до  $10,7 \pm 0,6$  с ( $P < 0,05$ ), сокращения времени рекальцификации плазмы до  $72,9 \pm 12,4$  с ( $P < 0,05$ ). Наиболее выраженными оказались изменения уровня фибриногена и гепарина крови; выявлялись гиперфибриногемия ( $12,9 \pm 1,3$  мкмоль/л;  $P < 0,01$ ) и гипогепаринемия ( $4,0 \pm 0,7$  ед.;  $P < 0,001$ ).

Фибринолиз у половины обследованных был несколько замедлен, у остальных — в пределах нормы или незначительно ускорен. В целом установлено угнетение активности фибринолиза ( $6,8 \pm 0,3$  ч;  $P < 0,05$ ).

При тромбоэластографии у 62% больных установлено умеренное повышение коагулирующей активности, о чем свидетельствовало сокращение параметров R до  $7,1 \pm 1,7$  мин ( $P < 0,01$ ), K до  $4,7 \pm 1,3$  мин ( $P < 0,01$ ) и Ma до  $38,2 \pm 5,2$  мм ( $P < 0,05$ ).

У 33 больных на фоне аспирина и у 36 пациентов, леченных вольтареном, в ходе лечения отмечалось улучшение состояния, а к концу пребывания в стационаре констатирован отчетливый терапевтический эффект. У остальных 8 больных положительная динамика клинических проявлений и микроциркуляторных сдвигов не выявлялась или же они усугублялись.

После лечения у больных с клиническим улучшением была прослежена положительная динамика различных параметров микроциркуляции. Биомикроскопия конъюнктивы показала уменьшение или исчезновение периваскулярного отека и геморрагий; снижение КИ<sub>1</sub> у больных 1-й группы до  $0,42 \pm 0,08$  ( $P < 0,01$ ) и, особенно, во 2-й группе — до  $0,31 \pm 0,06$  ( $P < 0,001$ ). Наблюдалось уменьшение спазма артериол, повышение тонуса

венул, увеличение количества функционирующих капилляров, а также тенденция к снижению КИ<sub>2</sub> в 1-й группе до  $6,55 \pm 1,46$ ; во 2-й — до  $6,27 \pm 1,58$ .

Констатирована и выраженная положительная динамика внутрисосудистых изменений: уменьшение степени феномена сладжа или его исчезновение, восстановление нормального кровотока в микрососудах, снижение КИ<sub>3</sub> в 1-й группе до  $0,56 \pm 0,14$  ( $P < 0,001$ ), во 2-й — до  $0,33 \pm 0,12$  ( $P < 0,001$ ).

Под влиянием лечения произошли сдвиги сосудистой проницаемости в сторону нормализации, снизились ранее повышенные ее величины, причем наибольшая динамика выявлена у пациентов со II степенью активности процесса, а также в группе больных с коротким ревматическим анамнезом (1—5 лет) и небольшим числом рецидивов. У больных 1-й группы после лечения проницаемость микрососудов для жидкости составляла  $6,4 \pm 1,9$  мл ( $P < 0,01$ ), для белка —  $12,8 \pm 2,2\%$  ( $P < 0,05$ ); у больных 2-й группы — соответственно  $5,9 \pm 2,1$  мл ( $P < 0,001$ ) и  $11,1 \pm 2,4\%$  ( $P < 0,001$ ).

Установлены также положительные сдвиги показателей свертывающей системы. Под влиянием аспирина уровень фибриногена снизился до  $9,96 \pm 0,91$  мкмоль/л ( $P < 0,05$ ), а гепарина — повысился до  $5,4 \pm 1,1$  ед. ( $P < 0,05$ ). У больных 2-й группы после лечения вольтареном эти показатели изменились более значительно. Уровень фибриногена снизился до  $9,1 \pm 0,6$  мкмоль/л ( $P < 0,01$ ), а гепарина — приблизился к норме ( $5,9 \pm 0,7$  ед.;  $P < 0,01$ ).

К концу лечения улучшились и показатели тромбоэластографии: у больных 1-й группы параметр R составил  $9,2 \pm 1,8$  мин ( $P < 0,05$ ), K —  $6,5 \pm 1,4$  мин ( $P < 0,05$ ), Ma —  $48,2 \pm 4,9$  мм ( $P < 0,1$ ); во 2-й группе — соответственно  $9,8 \pm 2,2$  мин ( $P < 0,01$ ),  $6,2 \pm 1,5$  мин ( $P < 0,05$ ),  $45,1 \pm 5,2$  мм ( $P > 0,2$ ). Как видно, существенных сдвигов показателей тромбоэластографии под влиянием лечения не наблюдалось.

В группе больных из 8 пациентов, где трое получало вольтарен и пятеро — аспирин, лечение оказалось несоблюдено эффективным, что было связано с несоблюдением врачебных рекомендаций, дальнейшим нарастанием тяжести заболевания, присоединением осложнений; параллельно усугублялись и микроциркуляторные нарушения.

Таким образом, аспирин и вольтарен в составе комплексной антиревматической терапии у большинства больных благотворно влияют на клиническое течение ревматизма и состояние микроциркуляции. На ряд параметров микроциркуляции вольтарен действует с большим эффектом, чем аспирин. Следовательно, лечение вольтареном является методом выбора.



# ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ 5'-НУКЛЕОТИДАЗЫ ЛИКВОРА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ РАЗМОЗЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

И. А. Андрушко, Р. И. Ягудин

Кафедра биохимии (зав.— проф. Д. М. Зубаиров), кафедра невропатологии, нейрохирургии и медицинской генетики (зав.— доктор мед. наук М. Ф. Исмаилов),  
Центральная научно-исследовательская лаборатория (зав.— канд. мед. наук Р. Х. Ахметзянов)  
Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института имени С. В. Курашова

Одним из резервов повышения эффективности лечения тяжелой черепно-мозговой травмы является своевременная диагностика очагов размозжения головного мозга с их хирургическим удалением [7]. Однако наиболее распространенные диагностические методы (эхеоэнцефалография, электроэнцефалография, церебральная ангиография) далеко не всегда позволяют провести дифференциальную диагностику очагов размозжения головного мозга и очагов ушиба головного мозга [2, 7].

Можно предположить, что при тяжелой изолированной закрытой черепно-мозговой травме, сопровождающейся образованием очагов размозжения головного мозга, в спинномозговой жидкости будет появляться мозговой детрит в виде фрагментов клеточных мембран. Надежная их верификация может приобрести значимость корректного диагностического теста очагов размозжения головного мозга. Роль маркера клеточной деструкции, как нам представляется, может выполнять фермент 5'-нуклеотидаза, прочно связанный с наружной поверхностью плазматических мембран. По данным наших исследований, упомянутый фермент является индикатором поступления в кровотоки «осколков» клеточных мембран, обладающих тромбопластической активностью [3]. В исследовании [1] было отмечено, что у больных с ушибами головного мозга тяжелой степени наблюдается резкое увеличение активности 5'-нуклеотидазы в крови, прямо коррелирующее с выраженностью внутрисосудистой активации свертывающей системы.

Приведенные аргументы послужили основанием для исследования активности фермента 5'-нуклеотидазы в ликворе пострадавших с изолированной закрытой черепно-мозговой травмой с целью определения возможности использования данного теста в качестве диагностического при верификации очагов размозжения головного мозга.

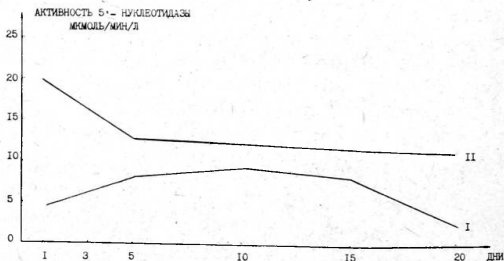
Обследовано 28 пострадавших (мужчин — 26, женщин — 2, возраст — от 18 до 59 лет) с тяжелой изолированной закрытой черепно-мозговой травмой. Больные были разделены на 2 группы: в 1-ю (16 чел.) вошли лица с ушибами головного мозга, во 2-ю (12) — с хирургически верифицированными очагами размозжения головного мозга. Контрольную группу составили 10 пациентов в возрасте от

18 до 30 лет, обследованные в клинике по поводу остеохондроза позвоночника.

Активность 5'-нуклеотидазы в ликворе определяли по методу [4], наряду с этим спинномозговую жидкость подвергали рутинному анализу [5]. Ликвор собирали из люмбальной цистерны на 1—3, 5—7, 9—11, 14—16, 19—21-е сутки после черепно-мозговой травмы. С целью удаления форменных элементов крови ликвор перед исследованием центрифугировали при 3000 об./мин в течение 15 мин. Полученные цифровые результаты подвергнуты статистическому анализу по Р. А. Фишеру [6].

Активность фермента в ликворе у лиц контрольной группы колебалась в пределах  $0,4 \pm 0,2$  мкмоль/(мин·л). Динамика активности фермента 5'-нуклеотидазы в ликворе обследованных с тяжелой изолированной закрытой черепно-мозговой травмой представлена на рисунке. В группе пострадавших с ушибами головного мозга активность фермента увеличивалась с первых суток после травмы [ $4,48 \pm 1,69$  мкмоль/(мин·л)], достигала максимальных величин к 10—14-м суткам [ $9,2 \pm 2,1$  мкмоль/(мин·л)], в последующем постепенно снижалась, оставаясь к 19—21-м суткам существенно выше нормы [ $2,3 \pm 1,1$  мкмоль/(мин·л)],  $P < 0,001$ .

Наиболее высокие показатели активности фермента наблюдались в ликворе больных с очагами размозжения головного мозга. Исходная активность фермента в первые трие суток после черепно-мозговой травмы у пациентов 2-й группы оказалась существенно выше, чем у пострадавших с ушибами головно-



Динамика активности фермента 5'-нуклеотидазы в ликворе больных при тяжелой черепно-мозговой травме.

Обозначения: I — с очагами ушиба головного мозга, II — с очагами размозжения головного мозга.

го мозга — соответственно  $[19,8 \pm 3,3 \text{ мкмоль/} (\text{мин} \cdot \text{л})]$  и  $[4,48 \pm 1,69 \text{ мкмоль/} (\text{мин} \cdot \text{л})]$ ;  $P < 0,001$ . После резекции разможенной мозговой ткани активность фермента резко снижалась  $[12,1 \pm 2,0 \text{ мкмоль/} (\text{мин} \cdot \text{л})]$ , 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  $[10,8 \pm 2,3 \text{ мкмоль/} (\text{мин} \cdot \text{л})]$ . 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 разможения головного мозга менее 1 см в диаметре активность фермента в первые 3 суток после травмы была наименьшей  $[7,2 \pm 1,1 \text{ мкмоль/} (\text{мин} \cdot \text{л})]$ . У 4 больных с массивными повреждениями мозга (диаметр очагов разможения головного мозга более 3 см) активность фермента в указанные отрезки времени достигала максимума  $[30,3 \pm 1,2 \text{ мкмоль/} (\text{мин} \cdot \text{л})]$ , 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  $[18,3 \pm 1,6 \text{ мкмоль/} (\text{мин} \cdot \text{л})]$  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 манифестации посттравматического энцефалита.

Таким образом, значительное повышение активности 5'-нуклеотидазы в ликворе в первые сутки после черепно-мозговой травмы может быть объективным критерием наличия очагов разможения 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 разможения 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., Щедренко В. В. // Хирургия травматических внутричерепных гематом и очагов разможения 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 тромбопластичности 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.

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-

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 мембранной 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 ретрактивной 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 методикам, 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 пиримидиновых 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 тромбоцитобразования 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. I представлены результаты определения активности аденазы и тотального содержания сиаловых кислот в кровяных пластинках доноров, а также больных хроническим миелолейкозом и идиопатическим миелофиброзом.

Таблица I

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	18,45 ± 1,65	2,08 ± 0,18
Р	< 0,01	< 0,01
Больные идиопатическим миелофиброзом	11,84 ± 0,92	0,08 ± 0,002
Р	> 0,05	> 0,05

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

Многочисленные сообщения последних лет свидетельствуют о существовании довольно четких различий в количественном и качественном составе ферментов, особенно их изоформ, между малигнизированными и нормальными тканями. В частности, показано увеличение активности аденазы в быстрорастущих 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 GP1b. 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 GP1b 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 гликоконъюгаты 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 однонаправленными 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 различия ни в содержании сиаловых кислот, ни в активности аденазы. Возможно, наблюдаемые 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 угле-

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



водные группы коллагена и других структур тканевой поверхности, а необходимыми факторами — АДФ и ионы кальция. Согласно литературным данным, в сиабировании мембранных гликопротеинов определенная роль принадлежит гликозил- и сиаилтрансферазам, 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 сиаилтрансфераз 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 пороговой 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 причиной наблюдаемых функциональных изменений 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. Haemat.* — 1978. — Vol. 40. — P. 597—607.
8. Judson A., Amstee D., Clanp 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. — № 11. — P. 128—131.
12. Phillips D. // *Progr. Hemost. Thromb.* — 1980. — Vol. 5. — P. 81—109.
13. Rossowski W., Sallalarivalava B. // *Еur. 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 Халстеду, тем более в комплексе с лучевой терапией, неизбежно сопровождается отеком верхней конечности. Среди причин возникающего отека, как известно, ведущее значение имеет 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 являлось 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-

ного гемостаза. Взятие крови у больных проводили из локтевой вены на стороне, противоположной пораженной молочной железе. Контролем служили показатели крови здоровых доноров.

На первом этапе работы мы поставили задачу изучить некоторые показатели свертывающей системы крови у больных раком молочной железы в зависимости от стадии процесса (табл. 1). При этом было обнаружено, что при злокачественных новообразованиях I—II стадии возрастал уровень фибриногена и продуктов деградации фибрина и фибриногена (ПДФ), увеличивалось количество антитромбина III, активировался фибринолиз, практически во всех случаях реакция на фибриноген Б (растворимые комплексы фибрин-мономера) была положи-

тельной. По мере прогрессирования заболевания (у больных с III стадией) все эти изменения усугублялись. Кроме того, у большинства больных было отмечено увеличение агрегационной способности тромбоцитов. У больных с заболеванием IV стадии концентрация фибриногена и фибринолитическая активность крови не отличались от таковых у доноров. Однако вместе с этим имели место дальнейшее увеличение содержания антитромбина III, усиление агрегации тромбоцитов, значительное повышение уровня продуктов деградации фибрина и фибриногена, а также постоянное наличие в крови продуктов паракоагуляции.

После хирургического вмешательства характер коагулологических изменений зависел от срока, прошедшего с момента опера-

Таблица 1

Некоторые показатели системы гемостаза у больных раком молочной железы

Показатели	Контроль	Стадии рака молочной железы		
		I—II	III	IV
Время рекальцификации плазмы, с P	94,0 ± 1,0	95,0 ± 3,0 > 0,05	92,0 ± 2,0 > 0,05	87,0 ± 3,0 > 0,05
Протромбиновый индекс, % P	98,1 ± 0,9	99,3 ± 0,7 > 0,05	96,0 ± 0,5 > 0,05	98,2 ± 1,4 > 0,05
Фибриноген, г/л P	4,1 ± 0,1	6,1 ± 0,2 < 0,05	6,9 ± 0,3 < 0,05	4,6 ± 0,2 > 0,05
Фибринолиз, % P	27,0 ± 1,0	44,0 ± 1,0 < 0,05	47,0 ± 2,0 < 0,05	30,0 ± 1,0 > 0,05
Антитромбин III, % P	100,0 ± 1,0	112,0 ± 3,0 < 0,05	118,0 ± 5,0 < 0,05	122,0 ± 2,0 < 0,05
Фибриноген Б, (+)	—	3	4	4
Агрегация тромбоцитов, % P	56,0 ± 3,0	51,0 ± 4,0 > 0,05	72,0 ± 1,0 < 0,05	75,0 ± 3,0 < 0,05
ПДФ, г/л P	0,04 ± 0,01	0,16 ± 0,03 < 0,05	0,23 ± 0,02 < 0,05	0,30 ± 0,06 < 0,05

Таблица 2

Показатели системы гемостаза у больных, перенесших радикальную мастэктомию

Показатели	Контроль	До лечения	После операции				
			3 сут	14—16 сут	25—30 сут	45—90 сут	более 6 мес
Время рекальцификации плазмы, с P	94,0 ± 1,0	93,0 ± 3,0 > 0,05	110,0 ± 3,5 < 0,05	83,0 ± 4,7 > 0,05	89,0 ± 3,7 > 0,05	90,0 ± 4,5 > 0,05	92,0 ± 3,3 > 0,05
Протромбиновый индекс, % P	98,0 ± 0,9	98,0 ± 1,0 > 0,05	107,0 ± 5,0 < 0,05	95,0 ± 2,0 > 0,05	96,0 ± 3,0 > 0,05	99,0 ± 4,2 > 0,05	110,0 ± 1,2 < 0,05
Фибриноген, мг/дл P	413,0 ± 13,0	610,0 ± 20,0 < 0,05	1100,0 ± 35,0 < 0,05	750,0 ± 65,0 < 0,05	661,0 ± 74,0 < 0,05	691,0 ± 25,0 < 0,05	417,0 ± 39,0 > 0,05
Фибринолиз, мин P	194,0 ± 23,0	162,0 ± 14,0 < 0,05	139,0 ± 21,0 < 0,05	100,0 ± 19,0 < 0,05	110,0 ± 22,0 < 0,05	210,0 ± 13,0 < 0,05	179,0 ± 13,0 > 0,05
Антитромбин III, % P	100,0 ± 0,7	118,0 ± 4,0 < 0,05	72,0 ± 7,0 < 0,05	76,0 ± 11,0 < 0,05	74,0 ± 18,0 < 0,05	88,0 ± 13,0 < 0,05	104,0 ± 6,0 > 0,05
Фибриноген Б, +	0—2	1—3	2—4	1—4	1—4	2—3	3—4
ПДФ, г/л P	0,04 ± 0,01	0,16 ± 0,03 < 0,05	0,12 ± 0,03 < 0,05	0,06 ± 0,01 > 0,05	0,10 ± 0,01 < 0,05	0,05 ± 0,02 > 0,05	0,05 ± 0,01 > 0,05
АДФ-агрегация тромбоцитов 2 мкг/мл, % P	51,0 ± 4,0	61,0 ± 3,0 < 0,05	31,0 ± 2,0 < 0,05	46,0 ± 4,0 > 0,05	34,0 ± 4,0 < 0,05	40,0 ± 1,0 < 0,05	32,0 ± 3,0 < 0,05
200 мкг/мл, % P	53,0 ± 3,0	72,0 ± 3,0 < 0,05	51,0 ± 4,0 > 0,05	69,0 ± 2,0 < 0,05	53,0 ± 3,0 > 0,05	63,0 ± 5,0 > 0,05	58,0 ± 2,0 > 0,05
Фактор 4 тромбоцитов, с P	39,0 ± 2,0	26,0 ± 2,0 < 0,05	22,0 ± 3,0 < 0,05	26,0 ± 3,0 < 0,05	24,0 ± 3,0 < 0,05	28,0 ± 4,0 < 0,05	25,0 ± 3,0 < 0,05

ции (табл. 2). Так, через 3 сут после мастэктомии несколько возросло время рекальцификации плазмы (оставаясь, однако, в пределах физиологической нормы), резко увеличился уровень фибриногена, снижались уровень антитромбина III, умеренно повышался протромбиновый индекс, ослабевала агрегационная способность тромбоцитов. Через 2 нед после операции время рекальцификации плазмы и протромбиновый индекс возвращались к норме, заметно активировался фибринолиз, уровень фибриногена оставался достаточно высоким, хотя и несколько понижался по сравнению с тем же показателем, определенным через 3 сут после мастэктомии. Агрегационная активность тромбоцитов при индукции АДФ в концентрации 200 мкг/мл возвращалась к дооперационному уровню, а при использовании АДФ в концентрации 2 мкг/мл приближалась к значениям, регистрируемых у здоровых людей. Заметно снижались уровень антитромбина III. В течение последующих 2 нед продолжался процесс нормализации состояния гемостаза, однако и через месяц после операции фибринолитическая активность оставалась все еще высокой, уровень антитромбина III был снижен, агрегация тромбоцитов при применении АДФ в концентрации 2 мкг/мл была ниже, чем в дооперационном периоде и у здоровых доноров. В более поздние сроки после операции нарушения со стороны свертывающей системы крови были выражены еще в меньшей степени. Однако следует отметить, что у всех обследованных больных, как до оперативного вмешательства, так и после него, были обнаружены растворимые комплексы фибрин-мономера и повышение уровня фактора 4 тромбоцитов.

При разделении группы больных, перенесших радикальную мастэктомию более полугода тому назад, на две подгруппы в зависимости от развития постмастэктомического отека (больные с отеком 0—II и III—IV степеней) была достаточно отчетливо выявлена различная выраженность коагулологических нарушений (табл. 3). Так, при небольших отеках изменения со стороны свертывающей системы крови проявлялись лишь некоторым повышением уровня антитромбина III, наличием положительной (чаще слабopоложительной) реакции на фибриноген Б, повышением уровня фактора 4 тромбоцитов в плазме, а также изменением агрегационной способности тромбоцитов. При этом использование АДФ в высоких концентрациях (200 мкг/мл) выявляло повышение агрегации, а индуцирование данного процесса АДФ в низких концентрациях (2 мкг/мл) свидетельствовало о существенном снижении функциональной активности кровяных пластинок. У больных, страдавших постмастэктомическими отеками III—IV степени, изменения со стороны свертывающей системы крови носили в основном тот же характер, однако были выражены в значительно большей мере. Следует отметить, что антитромбин III при отеках III—IV степени был не повышен, а, напротив, снижен по сравнению с данными контрольной группы.

Следовательно, хирургическое вмешательство, направленное на удаление злокачественного новообразования молочной железы, не приводит к полной нормализации тех коагулологических сдвигов, развитие которых происходило в дооперационном периоде. Рост и диссеминация рака молочной железы сопровождаются формированием в организме больного синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. На это указывали прежде всего появление в крови и постепенный рост уровня продуктов паракоагуляции, изменения фибринолитической активности, количества фибриногена и активности антитромбина III, повышение агрегации тромбоцитов. Удаление опухоли не приводило к нормализации показателей коагулограммы; напротив, в ранние сроки после операции имело место усугубление признаков синдрома ДВС, что, по всей видимости, можно объяснить травматичным и обширным хирургическим вмешательством, а также длительно существовавшими в дооперационном периоде изменениями свертывающей системы крови, обусловленными наличием злокачественного новообразования.

К 1,5—3 мес после операции выраженность коагулологических нарушений не-

Таблица 3

Некоторые показатели системы гемостаза у больных раком молочной железы в зависимости от степени выраженности постмастэктомического отека

Показатели	Контроль	Постмастэктомический отек, степень	
		0—II	III—IV
Время рекальцификации плазмы, с	94,0 ± 1,0	92,0 ± 2,0 > 0,05	95,0 ± 1,0 > 0,05
Протромбиновый индекс, %	98,0 ± 1,0	98,0 ± 2,0 > 0,05	112,0 ± 4,0 < 0,05
Фибриноген, г/л	4,1 ± 0,1	3,8 ± 0,3 > 0,05	4,3 ± 0,4 > 0,05
Фибринолиз, мин	194,0 ± 23,0	188,0 ± 12,0 > 0,05	175,0 ± 28,0 > 0,05
Антитромбин III, %	100,0 ± 1,0	112,0 ± 4,0 < 0,05	91,0 ± 4,0 < 0,05
Фибриноген Б, баллы	—	1—3	2—4
ПДФ, г/л	0,04 ± 0,01	0,05 ± 0,01 > 0,05	0,05 ± 0,01 > 0,05
АДФ-агрегация тромбоцитов			
2 мкг/мл	51,0 ± 4,0	39,0 ± 3,0 < 0,05	25,0 ± 4,0 < 0,05
220 мкг/мл	53,0 ± 3,0	62,0 ± 3,0 < 0,05	55,0 ± 3,0 > 0,05
Фактор 4 тромбоцитов, с	39,0 ± 4,0	27,0 ± 6,0 < 0,05	23,0 ± 3,0 < 0,05

сколько уменьшилось, однако постоянно повышенное содержание в крови фактора 4 тромбоцитов и обнаряжение в плазме продуктов паракоагуляции свидетельствовали о наличии латентно протекающего синдрома ДВС. Следует отметить, что в эти сроки выявлялся сравнительно небольшой контингент больных, у которых изменения свертывающей системы крови носили явно некомпенсированный характер; отмечались существенная депрессия фибринолиза, снижение функциональной активности тромбоцитов, уменьшение количества антитромбина III.

Через 6 мес и в более отдаленные сроки после операции картина изменений свертывающей системы крови зависела от развития сопутствующего постмастэктомического отека. При отеках 0—II степени изменения коагулограммы указывали на латентное течение компенсированного синдрома ДВС.

однако по мере прогрессирования отека признаки синдрома ДВС становились более выраженными. При этом повышался уровень продуктов паракоагуляции в крови, снижалось количество антитромбина III, увеличивалась активность фактора 4 тромбоцитов в плазме, понижалась агрегация тромбоцитов при индукции малыми количествами АДФ.

Итак, полученные данные свидетельствуют о том, что признаки синдрома ДВС при раке молочной железы не купируются после оперативного вмешательства, а при выраженном постмастэктомическом отеке, напротив, получают импульс к дальнейшему прогрессированию. Лишь раннее и комплексное лечение постмастэктомического отека, включающее коррекцию гемостазиологических нарушений, может привести к купированию синдрома ДВС.

Поступила 31.05.88.

УДК 617.584—002.44—02:616.14—007.64—089.844—073.916

## РАДИОИЗОТОПНАЯ ФЛЕБОГРАФИЯ В ОЦЕНКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ВЕНО-ВЕНОЗНЫХ ШУНТИРУЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ ПОСТТРОМБОТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

*И. М. Игнатьев, М. Р. Коневич, С. А. Обыденнов*

*Кафедра хирургических болезней лечебного факультета (зав.— проф. И. А. Салихов) Казанского ордена Трудового Знамени медицинского института имени С. В. Курашова, Республиканская клиническая больница (главврач — С. В. Абуладзе) МЗ ТАССР*

В последние годы широкое распространение получили простые, нетравматичные и высокоинформативные методы исследования венозной системы. К числу последних относится радиоизотопная флебография — метод исследования венозного русла нижних конечностей и таза с помощью короткоживущих изотопов и гамма-камеры [1, 3, 5—7]. Хотя этот метод уступает по разрешающей способности рентгеноконтрастной флебографии, несомненными его преимуществами являются простота, быстрота и атравматичность, хорошая переносимость, безопасность с точки зрения лучевой нагрузки, возможность неоднократного исследования для динамического наблюдения [3, 7]. Совпадение с данными рентгеноконтрастной флебографии при изучении вен подвздошно-бедренного сегмента и нижней полой вены составляет от 89,7 до 100% [1, 7].

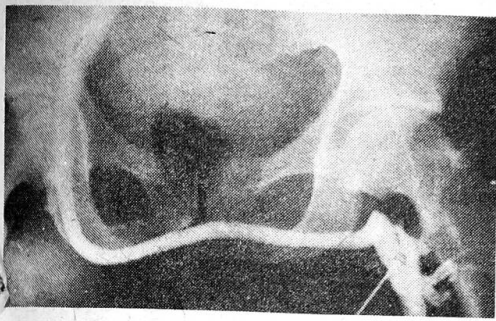
В литературе мы нашли единичные сообщения [2, 4] о применении радиоизотопной флебографии для оценки результатов реконструктивных операций при посттромботической болезни, однако авторы не указывают, верифицировался ли упомянутый метод рентгеноконтрастной флебографией, то есть неясно, какова его информативность.

Мы использовали радиоизотопную фле-

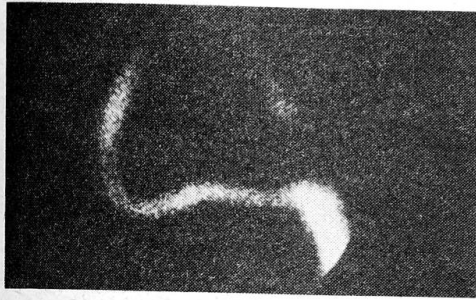
бографию для оценки ближайших и отдаленных результатов 11 реконструктивных операций на магистральных венах нижних конечностей, включавших перекрестное бедренно-бедренное аутовенозное шунтирование при односторонних окклюзиях подвздошных вен (9) и сафено-бедренное шунтирование, направленное на ликвидацию патологического рефлюкса по бедренной вене (2).

Исследования проводили в положении больного лежа на сцинтиляционной гамма-камере МВ-9100 (ВНР), имеющей параллельный коллиматор с высоким разрешением и диаметром кристалла, равный 33 см. Индикатор (1 мл пертехнетата  $^{99m}\text{Tc}$  активностью 100 МБк) вводили болюсом в подкожную вену тыла стопы оперированной конечности путем венепункции (чаще) или катетеризации (болюс радиоактивного вещества проталкивали дополнительным введением 10 мл физиологического раствора). Жгут над лодыжками не накладывали. Детектор камеры устанавливали над зоной реконструкции так, чтобы центр его совпал с проекцией шунта. Регистрацию флебосцинтиграмм производили на поляроидной пленке при счете импульсов 100 тыс. на первой минуте после введения изотопа в вену





а



б

Флебограмма перекрестного бедренно-бедренного аутовенозного шунта: а) рентгеноконтрастная, б) радиоизотопная.

стопы. Флебосцинтиграммы визуализировались в виде четкой полосы сцинтиляций, повторявшей характерную конфигурацию шунта (см. рис.).

Данные радиоизотопной флебографии верифицировали результатами рентгеноконтрастной флебографии у всех оперированных больных. Совпадение составило 100%. Столь высокая информативность метода при оценке проходимости, например, перекрестных бедренно-бедренных аутовенозных шунтов связана с техническими особенностями выполнения операции — перевязкой общей бедренной вены большой конечности над шунтом, ликвидацией коллатеральных конкурирующих путей оттока.

На отдаленных сроках наблюдения до 2 лет были проходимы 6 из 9 перекрестных и оба сафено-бедренных шунта. Клинически

у этих пациентов значительно уменьшились отеки, чувство тяжести в оперированной конечности при ходьбе. Рецидивов трофических язв не было. Такие результаты лишь раз доказывают целесообразность выполнения реконструктивных операций, обеспечивающих максимальное улучшение венозного оттока у больных посттромботической болезнью нижних конечностей.

Недостатком радиоизотопной флебографии является невозможность оценки клапанов вено-венозных шунтов.

## ВЫВОДЫ

1. Радиоизотопная флебография является высокоинформативным методом в оценке результатов шунтирующих операций при посттромботической болезни.

2. Простота, атравматичность и безопасность данного исследования по сравнению с рентгеноконтрастной флебографией позволяют использовать радиоизотопную флебографию для динамического наблюдения за состоянием венозного кровотока после реконструктивных операций на магистральных венах в амбулаторных условиях.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бабина Е. П. // Диагностическое значение радионуклидной флебографии при заболеваниях вен нижних конечностей. — Автореф. канд. дисс. — М., 1986.
2. Клионер Л. И., Русин В. И. // В кн.: Новые методы радиоизотопной диагностики в клинике. — Тезисы докладов Всесоюзного симпозиума по новым методам радиоизотопной диагностики в клинике. — Ташкент, Медицина, 1981.
3. Малов Г. А., Казаков Э. С. // Мед. радиол. — 1976. — № 11. — С. 76—82.
4. Малов Г. А., Русин В. И. // В кн.: Новые технические решения диагностики и лечения в медицине. — Тезисы докладов. — Куйбышев, книж. изд-во, 1979.
5. Русин В. И. // Кардиология. — 1980. — № 2. — С. 20—24.
6. Ферстрате М., Фермилен Ж. // Тромбозы. — М., Медицина, 1986.
7. Mc Donald G. B., Hamilton G. W., Barnes R. W. et al. // Journ. Nucl. Med. — 1973. — Vol. 14 — P. 528—530.

Поступила 14.10.87

УДК 616.34—008.87 + 616.36] — 02: [576.345 + 616—002

## РОЛЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ И НЕДОСТАТОЧНОСТИ БАРЬЕРНОЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ В РАЗВИТИИ ЭНДОТОКСИНЕМИИ И ВОСПАЛЕНИЯ

М. Ю. Яковлев

Кафедра патологической анатомии (зав.— проф. В. А. Добрынин) Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института имени С. В. Курашова

Роль сапрофитной микрофлоры кишечника не ограничивается участием в процессе пищеварения. Освобождающийся в ре-

зультате самообновления клеточного пула кишечной палочки эндотоксин (обязательный компонент клеточной мембраны всех

грамотрицательных бактерий) частично поступает в портальную кровь и осуществляет антигенную стимуляцию макроорганизма. Кроме того, небольшое количество эндотоксина может освобождаться и живыми грамотрицательными бактериями [30], что в условиях многочисленности популяции *E. coli* в кишечнике может создавать достаточно высокую концентрацию эндотоксина. Вполне возможно, что именно поэтому в норме концентрация эндотоксина в крови воротной вены интактной крысы составляет 5 нг/мл [22], хотя у человека она значительно ниже. Принято считать, что весь эндотоксин в физиологических условиях элиминируется из портальной крови купферовскими клетками печени [27].

Биологически активной структурой эндотоксина является липополисахарид, который состоит из трех компонентов: липида А, ядра и О-антигена [17]. Если ядро и О-антиген различных грамотрицательных бактерий обладают видовой структурной и серологической специфичностью, то кетодезоксиоктанат (остов ядра) и липид А практически идентичны. Липид А представляет собой уникальный липидный остов, которым не располагают многоклеточные организмы и практически все другие микроорганизмы за исключением грамотрицательных бактерий. Липид А служит носителем биологической активности эндотоксина, имеет единообразную биохимическую структуру в липополисахаридах различных грамотрицательных бактерий и обладает общим типом биологического действия [17].

Наиболее совершенным и распространенным за рубежом методом диагностики эндотоксинемии является люмулюс-тест (ЛТЛ). В его основе лежит способность белковых фракций рачка *Limulus Polyphemus* коагулировать при контакте со свободным липополисахаридом. Полученные с помощью этого теста данные показали, что в физиологических условиях эндотоксинемия определяема исключительно в системе портальной вены [23]. Последнее свидетельствует о поступлении липополисахарида из кишечника и, возможно, об определенной гомеостатической роли.

Хорошо известны противоопухолевая и адьювантная активность эндотоксина, его способность оказывать митогенный эффект на Т- и В-лимфоциты, активировать макрофаги и увеличивать продукцию интерферона [33].

Возможность развития системной эндотоксинемии при патологии человека была впервые обнаружена при геморрагическом шоке [28], а затем при хронических заболеваниях печени [21], лучевом поражении [25] и кардиогенном шоке [11]. Однако мы усомнились в достаточной информативности люмулюс-теста, так как он может выявлять исключительно плазменный липо-

полисахарид, который, являясь лигандом, проявляет себя лишь в случае отсутствия акцептирующих его клеток крови.

Диагностика системной эндотоксинемии рассматривается как одна из актуальных проблем клинической медицины и общей патологии, поскольку липополисахарид, обладая свойством активировать системы компонента, плазминогена, фактор Хагемана и повреждать целостность эндотелиальной выстилки сосудов, может быть причиной развития различных патологических состояний, в том числе локального и генерализованного феномена Шварцмана, эндотоксического шока. Другим, весьма серьезным недостатком люмулюс-теста является его неспецифичность, что объясняет ложноположительные результаты. Разработанный нами совместно с лабораторией селекции и генетики микроорганизмов Института микробиологии и эпидемиологии им. Н. Ф. Гамалеи АМН СССР способ диагностики системной эндотоксинемии в мазках крови [11] лишен некоторых недостатков люмулюс-теста. Он основан на иммунной реакции с наиболее общей частью липополисахарида (кетодезоксиоктанат и липид А), дает возможность идентифицировать эндотоксин еще в то время, когда он находится в связанном с клетками крови состоянии, более чувствителен, чем упомянутый выше тест, специфичен, а флюоресцеин-меченые иммуноглобулины к Re-мутанту могут быть использованы и для определения локализации липополисахарида в тканях. Недостатком метода является его относительная трудоемкость, так как при выявлении липополисахарид-позитивных клеток проводится их верификация (in situ) посредством фазово-контрастной микроскопии и окраски по Романовскому, в результате которой была обнаружена основная акцептирующая клетка — полиморфноядерный лейкоцит.

С помощью разработанного нами способа идентификации липополисахарид-позитивных клеток в мазках крови больных различного клинического профиля было установлено, что системная эндотоксинемия развивается значительно чаще, чем это предполагалось ранее [7, 11, 12]. Результаты исследования позволяют квалифицировать систему полиморфноядерного лейкоцита как основную транспортную систему липополисахарида в организме. Поступающий из кишечника эндотоксин связывается соответствующими рецепторами клеточной мембраны полиморфноядерного лейкоцита, а протисходящая таким образом иммобилизация липополисахарида, скорее всего, и предотвращает прямое повреждающее действие на эндотелиальные клетки мезентериальных вен и сосудов портальной системы, предупреждает развитие тромбоза. Аффинитет специфических к липополисахариду рецепторов полиморфноядерного лейкоцита, по-

видимому, значительно выше, чем у тромбоцитов (наличие специфических рецепторов к эндотоксину показано только для полиморфноядерного лейкоцита и тромбоцитов), так как в противном случае развивались бы массивная гибель тромбоцитов и блокада системы фиксированных макрофагов печени их обломками (вполне возможно, что снижение количества лейкоцитов или их отсутствие в портальной крови играют ведущую патогенетическую роль в развитии тромбоза мезентериальных вен и сосудов портальной системы).

В физиологических условиях фиксированный на поверхности полиморфноядерного лейкоцита липополисахарид (начальная фаза эндодитоза) должен сниматься купферовскими клетками печени, которые специализируются на элиминации эндотоксина из портального кровотока [24], что, по-видимому, может обеспечиваться более высоким аффинитетом этих клеток к липополисахариду, чем у полиморфноядерных лейкоцитов. Вместе с тем ряд авторов [20] считает, что звездчатые эндотелиоциты не в силах уничтожить (подвергнуть ферментализу) липополисахарид, а, активируясь, переносятся с током крови в легкие, где трансформируются в альвеолярные макрофаги и удаляются с мокротой. Тем не менее, в любом случае купферовские клетки выполняют роль барьера на пути проникновения эндотоксина в системную гемокркуляцию [27]. Таким образом, предполагаемый нами механизм транспорта липополисахарида по мезентериальным сосудам к печени подразумевает локализацию эндотоксина на поверхности полиморфноядерного лейкоцита и более высокий аффинитет рецепторов купферовских клеток к липополисахариду. Так, по-видимому, обстоит дело в физиологических условиях, с тем лишь уточнением, что и у здоровых людей в мазках крови обнаруживаются единичные слабо липополисахарид-позитивные полиморфноядерные лейкоциты [11], что свидетельствует о возможности осуществления гранулоцитами завершеного эндодитоза микродоз липополисахарида за время прохождения их от стенки кишки до синусоидов печени. В этом случае липополисахарид скрывается в полиморфноядерных лейкоцитах и обходит печеночный барьер. Таким образом, снижение скорости кровотока в мезентериальных венах и сосудах портальной системы (портальная гипертония любой этиологии) способно стать одним из факторов развития системной эндотоксемии, так как увеличение времени контакта липополисахарида с полиморфноядерным лейкоцитом может быть достаточным для погружения эндотоксина в гранулоцит.

На основании анализа литературных и собственных данных попытаемся рассмотреть некоторые взаимообуславливающие

действия фрагментов следующей цепочки: сапрофитная микрофлора кишечника → освобождение эндотоксина → скорость портального кровотока → печеночный барьер → легочный барьер → системная эндотоксемия → ДВС → органопатология → эндотоксинальный шок.

Эндотоксин и в физиологических условиях проникает в портальную кровь [5], а это означает, что интенсивность портальной эндотоксемии прямо зависит по меньшей мере от двух факторов: 1) количества освобождаемого в результате гибели сапрофита эндотоксина, которое может увеличиваться при применении антибиотиков внутри и дисбактериозе (этиотропная терапия сальмонеллезом приводит к достоверному увеличению продолжительности лихорадки и диареи) [2]; 2) нарушения кишечного барьера при недостаточности кровообращения и различных интоксикациях.

Ранее мы рассмотрели возможность развития системной эндотоксемии при замедлении портального кровотока, основой которого является пиноцитоз липополисахарида полиморфноядерным лейкоцитом. И, действительно, у 10 из 13 больных с застойной сердечной недостаточностью кровообращения была диагностирована системная эндотоксемия, у 9 из них определялся ДВС [12], а у одного с гипокоагуляцией и высоким уровнем трансaminaза на секции был выявлен цирроз-гепатит с преимущественно центрлобулярными очагами некроза, инфильтрированными полиморфноядерными лейкоцитами, лейкостазом в центральных венах печеночных долек и по ходу синусоидов. Причиной последнего может быть липополисахарид за счет его способности увеличивать адгезивные свойства полиморфноядерного лейкоцита [6]. Наличие очагов некроза в непосредственной близости с агрегатами полиморфноядерных лейкоцитов при застойной сердечной недостаточности, большинство из которых липополисахарид-позитивны [12], свидетельствует, на наш взгляд, об опосредованной полиморфноядерными лейкоцитами цитотоксичности липополисахарида.

При вирусном гепатите липополисахарид принимает определенное участие в развитии печеночной и экстрапеченочной патологии [5]. Кроме того, он потенцирует гепатотоксичный эффект четыреххлористого углерода и алкоголя [31]. Особую роль эндотоксину отводят в патогенезе алкогольного цирроза; кроме того, алкоголь обладает способностью угнетать функциональную активность купферовских клеток. Морфологические изменения в печени под воздействием экзогенного липополисахарида заключаются в различной выраженности дистрофических процессов, ультраструктурных нарушениях вплоть до некроза гепатоцитов и слущивания звездчатых эндотелиоцитов в просвет

синусоидов, появлении воспалительных клеточных инфильтратов как по ходу синусоидов, так и в паренхиме, состоящих из полиморфноядерных лейкоцитов и лимфоидных клеток [14, 34]. Повреждение паренхиматозных клеток начинается с мембранных нарушений [18], инициация которых, вполне возможно, связана со способностью липида А активировать каскад арахидоновой кислоты [19]. Мы допускаем, что гепатоциты могут принимать участие в процессе транспорта липополисахарида, освобождаемого при гибели липополисахарид-позитивных полиморфноядерных лейкоцитов, по направлению к желчному протоку, тем более что спустя 3 ч после внутривенного введения эндотоксина наблюдается значительное увеличение количества лизосом с диффузным распространением их внутри паренхиматозных клеток, имеющих характерную локализацию вокруг желчных протоков [28]. Поступающие в желчь эндотоксин и липополисахарид-позитивные полиморфноядерные лейкоциты при гибели гепатоцита могут стать причиной воспалительных процессов в желчевыводящих путях [13] и желчном пузыре.

Главной причиной развития системной эндотоксинемии при эндотоксиновом шоке являются блокада системы фиксированных макрофагов печени [10], равно как и застой крови в портальной системе и, возможно, шунтирование портального кровотока через печеночные и портокавальные анастомозы — даже в условиях нормы около 6% портальной крови минует печень посредством печеночных шунтов [32].

Таким образом, при несостоятельности печеночного барьера, включающего в себя недостаточность системы фиксированных макрофагов печени и транспеченочного возврата липополисахарида в кишечник с желчью, равно как и шунтирование портального кровотока, развивается системная эндотоксинемия. Она может обуславливать различную органопатологию вплоть до эндотоксинового шока с характерной для него дисфункцией всех органов и систем [26].

Первым органом, с которым контактируют липополисахарид-позитивные полиморфноядерные лейкоциты, миновавшие печеночный барьер, является легкое. В нем развивается маргинальный лейкостаз, инфильтрация полиморфноядерных лейкоцитов и интерстиция паренхимы с повреждением этих структур [19], причем выраженность нейтрофильного альвеолита и абсолютное число полиморфноядерных лейкоцитов в бронхоальвеолярной промывной жидкости прямо пропорциональны вводимой дозе липополисахарида.

Миная легочный барьер, липополисахарид-позитивные полиморфноядерные лейкоциты могут оказывать повреждающий эффект практически на все органы и системы, в

том числе и на сердце. В генезе повреждения микрососудов сердечной мышцы непосредственное участие принимают полиморфноядерные лейкоциты, которые, образуя пристеночные конгломераты, могут разрушать целостность всех структурных элементов сосудистой стенки и обуславливать необратимые контрактурные повреждения сократительного аппарата [9]. Последующие исследования обнаружили, что большинство полиморфноядерных лейкоцитов, входящих в состав пристеночных агрегатов в венах, липополисахарид-позитивны [11].

Давно и хорошо известен так называемый гепаторенальный синдром, но лишь недавно была продемонстрирована четкая взаимосвязь системной эндотоксинемии, ДВС и выраженности этого синдрома. Данные наших предварительных исследований с А. Н. Крупником показывают, что большинство полиморфноядерных лейкоцитов, инфильтрирующих различные структуры почек и пристеночных агрегатов, липополисахарид-позитивны. Приведенные факты тем более интересны, если учесть определенную роль почек в выделении липополисахаридов из системного кровотока. Исходя из этого повреждение канальцевых и клубочковых структур можно квалифицировать как «плату» за выведение липополисахарид-позитивных полиморфноядерных лейкоцитов из общей гемодинамики. Наличие в моче единичных полиморфноядерных лейкоцитов в норме хорошо известно. В связи с изложенным определенный интерес представляют результаты наших совместных с акушерами-гинекологами и урологами исследований, в которых системная эндотоксинемия была диагностирована у каждого четвертого больного с хроническим пиелонефритом и у 87% (!) больных с мочекаменной болезнью [7].

Развитию синдрома ДВС в последние годы отводится все большая роль в патогенезе гестоза [8, 15]. Отмечается отчетливая корреляция между тяжестью течения гестоза беременных и степенью тромбопластической активности крови [8]. У 50% больных женщин с поздним токсикозом беременности определяется эндотелиемия, которую считают непосредственной причиной развития ДВС [1]. Вместе с тем механизм развития деэндотелизации остается неизвестным. Мы полагаем, что он реализуется системной эндотоксинемией, так как липополисахарид может оказывать прямое повреждающее действие [16], а полиморфноядерные лейкоциты — опосредованное [9]. Развитие системной эндотоксинемии при гестозах беременных может быть вызвано застоем крови в портальной системе и (или) блокадой системы фиксированных макрофагов печени плацентарными антигенами, которые способны освобождаться в результате повреждения плаценты [3]. Возникающий вслед-



ствие цитотоксичного и деэндотелизирующего [10] эффекта эндотоксина синдром ДВС, на наш взгляд, следует квалифицировать, с одной стороны, как адаптивную реакцию, направленную на сохранение анатомической целостности сосудистой стенки [4], а с другой — как фактор повреждения тканей, обуславливающий их ишемию. В частности, системная эндотоксемия может быть причиной тромбоза микрососудов почек [29], усугублять течение нефропатии при гестозах, ухудшая уродинамику и выведение липополисахарида с мочой, способствовать развитию преэклампсии и эклампсии.

## ВЫВОДЫ

1. Липополисахарид как наиболее биологически активный компонент эндотоксина — продукта разрушения грамотрицательных бактерий — в физиологических условиях проникает из кишечника в портальный кровоток. Естественным барьером на пути дальнейшего распространения эндотоксина в организме служит печень.

2. Системная эндотоксемия, источником которой является кишечная микрофлора, развивается значительно чаще, чем представлялось до настоящего времени. Непременное условие ее возникновения — недостаточность барьерной функции печени.

Факторами риска развития системной эндотоксемии выступают следующие нарушения: повышенное разрушение кишечной микрофлоры (антибактериальная терапия, дисбактериоз), повреждение кишечного барьера (шок, дисбактериоз), замедление портального кровотока (застойная сердечная недостаточность, шок, портальная гипертензия любой другой этиологии), болезни печени (цирроз, гепатит) и любые патологические процессы, сопровождающиеся шунтированием портального кровотока (шок, портальная гипертензия любой этиологии) и угнетением функциональной активности системы фиксированных макрофагов печени (шок, острый деструктивный панкреатит, общий наркоз, сахарный диабет и др.). Развитие системной эндотоксемии кишечника происхождения отчетливо коррелирует с клинически диагностируемым ДВС-синдромом, что позволяет считать эндотоксемию этиологическим фактором этого синдрома.

3. Основным переносчиком липополисахарида является система полиморфноядерных лейкоцитов, которая обеспечивает транспорт эндотоксина в ткани, выведение его из гемокруляции и организма, обуславливает воспалительное повреждение органов, в том числе и печени. При шокогенных концентрациях эндотоксина в крови развивается полинедостаточность всех органов и систем. При меньших концентрациях

липополисахарида патология в одном из органов может превалировать.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Главанака В., Попова Г., Дойчинов А. // В кн.: Противотромбическая терапия в клинической практике. Новое в теории, диагностике, лечении. — М., 1986.
2. Еналева Д. Ш., Булатова Н. А., Мусина Л. Т. // Казанский мед. ж. — 1987. — № 3. — С. 166—167.
3. Жученко П. Г. // Иммуногенетика беременности и токсикозов. — Киев, Здоров'я, 1977.
4. Зубаиров Д. М. // В кн.: Проблемы диспансеризации и реабилитации в клинике внутренних болезней. — Астрахань, 1987.
5. Маянский Д. Н. // Пат. физиол. — 1985. — № 4. — С. 80—86.
6. Саркисов Д. С., Пальцын А. А., Колкер И. И. и др. // Арх. патол. — 1986. — № 12. — С. 6—13.
7. Ситдыков Э. Н., Яковлев М. Ю., Крупник А. Н. и др. // Арх. патол. — 1988. — № 5.
8. Юсупова А. Н., Андрушко И. А. // Казанский мед. ж. — 1987. — № 3. — С. 202—205.
9. Яковлев М. Ю. // Арх. патол. — 1985. — № 7. — С. 34—41.
10. Яковлев М. Ю. // Казанский мед. ж. — 1987. — № 3. — С. 207—211.
11. Яковлев М. Ю., Крупник А. Н., Бондаренко Е. В. и др. // В кн.: Труды II Всесоюзной конференции фундаментальной и прикладной конфекционной иммунологии. — М., 1987.
12. Яковлев М. Ю., Крупник А. Н., Бондаренко Е. В. и др. // В кн.: Материалы Всесоюзного методического семинара ГКНФ и АН СССР «Колонизационная резистентность и антибактериальные химиотерапевтические препараты». — М., 1988.
13. Abe H., Miyoshi T., Yamakawa T. // Japan. J. Med. Sci. Biol. — 1986. — Vol. 39. — P. 227.
14. Banks J., Foulis A., Ledingham et al. // J. Clin. Pathol. — 1982. — Vol. 35. — P. 1249—1252.
15. Boveck Z., Weitz J., Owen J. et al. // Blood. — 1984. — Vol. 63. — P. 525—529.
16. Brigham K., Meyrick B. // Resp. Dis. — 1986. — Vol. 133. — P. 913—927.
17. Chitchcock P., Lieve L., Makela H. et al. // J. Bacteriol. — 1986. — Vol. 166. — P. 699—705.
18. Clembus H. G., Chandry I. H. // Circ. Shock. — 1987. — Vol. 22. — P. 2—9.
19. Flynn J. T. // Circ. Shock. — 1987. — Vol. 21. — P. 295.
20. Freudenberg N., Freudenberg M., Guzman J. et al. // Virch. Arch. — 1984. — Vol. 404. — P. 197—211.
21. Freudenberg N., Hadreiter H., Mitterman // Beitr. Pathol. Bd. — 1975. — Bd. 155. — S. 248—262.
22. Gans H. // Lancet. — 1974. — Vol. 1. — P. 931.
23. Gans H. // The reticuloendothelial system. Acoprehensivetratiatie. — New-York, 1981.
24. Kuratsune H., Koda T., Kurachori T. // Hepatogastroenterology. — 1983. — Vol. 30. — P. 79—82.
25. Locring D., Shneiderant M. // J. Reticuloendoth. Soc. — 1979. — Vol. 26. — P. 197.
26. Mizok B. // Arch. Int. Med. — 1984. — Vol. 144. — P. 579—585.
27. Munford R. // Gastroenterol. — 1978. — Vol. 75. — P. 532—535.

28. Rangell D., Byfield J., Adomian G. et al. // Surgery.— 1970.— Vol. 68.— P. 503—511.  
29. Schaub R., Ochoa R., Simmons C. et al. // Circ. Shock.— 1987.— Vol. 21.— P. 261—270.  
30. Sullivan J., Valois F., Watson S. // Endotoxins: the *Lumulus* amoebocyte lysate system. In mechanisms of bacterial Toxinology.— N.-Y.— 1976.

31. Wilkinson S. // Scand. J. Gastroenterol.— 1977.— Vol. 12.— P. 385—386.  
32. Wolter J. // J. Reticuloendothel. Soc.— 1978.— Vol. 23.— P. 145—152.  
33. Vogel S., Hiljiner M., Caulfield M. // J. Immunol.— 1983.— Vol. 13. P. 1774—1779.  
34. Yashibayama Y. // J. Pathol.— 1987.— Vol. 151.— P. 133—138.

Получила 27.04.88.

УДК 616.127—005.4—085.38.015.2

## ЛЕЧЕБНЫЙ ЭФФЕКТ ГЕМОСОРБЦИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

С. Б. Жуплатов

Кафедра терапии № 1 (зав.— проф. В. В. Трусов) Ижевского ордена Дружбы народов  
медицинского института

Арсенал средств терапевтического воздействия на течение ишемической болезни сердца пополнился методом гемокарбоперфузии сравнительно недавно [1, 3, 4]. Целью нашей работы было детальное изучение клинического эффекта гемосорбции у больных с нестабильной стенокардией.

Обследовано 62 пациента мужского пола с ишемической болезнью сердца. У всех больных диагностирована по критериям ВОЗ (1979) нестабильная стенокардия; у 31 из них был постинфарктный кардиосклероз. У 48 больных продолжительность заболевания не превышала 5 лет, у 14 — была свыше 5 лет. Артериальная гипертензия определялась у 22 больных. Средний возраст обследованных составлял  $49,3 \pm 6,2$  лет.

Показаниями к гемокарбоперфузии служили сочетание нестабильной стенокардии с гиперхолестеринемией, толерантностью к проводимой терапии, а также прогрессирование признаков недостаточности кровообращения.

Для гемосорбции использовали аппарат УАГ-01 с сорбентами марки СКН. Процедуру выполняли по следующей методике: за 30 мин гепаринизировали больного из расчета 250 ЕД на 1 кг массы тела. Доступ к сосудам осуществляли двусторонней кубитальной венепункцией магистральными иглами. Средняя перфузионная скорость — не более 80—90 мл/мин, объем перфузии — 6,2—7,0 л крови.

Критерием кратности процедур служила клиническая динамика основных показателей прогрессирования ишемической болезни сердца. При этом курс сорбционной терапии составлял в среднем  $1,1 \pm 0,2$  процедуры. Всех больных наблюдали в кардиологическом отделении крупной многопрофильной больницы. Гемосорбцию проводили в специализированном отделении сорбционных методов терапии.

Помимо клинического обследования у больных определяли липидный спектр, со-

стояние свертывающей системы крови, активность трансаминаз, производили интегральную реовазографию, эхокардиографию, электрокардиографию с тестом на толерантность к физической нагрузке [2].

Из клинических признаков регистрировали наличие приступов стенокардитических болей в покое, жалобы на особо интенсивные боли, количество приступов в сутки у каждого больного, время появления болей, среднюю площадь иррадиации стенокардитической боли, измеряемую по правилам, принятым в практике определения площади ожогов. Выявляли наличие постоянной одышки, толерантность к физической нагрузке. Рассчитывали среднюю однократную дозу нитроглицерина для снятия приступа стенокардии, среднюю суточную дозу нитратов продолженного действия и разового применения (отдельно). Во время нагрузочного теста анализировали ЭКГ: площадь комплекса QRS, общую амплитуду зубцов R в отведениях V<sub>5</sub>, общую амплитуду зубцов R в грудных отведениях V<sub>1-6</sub>, продолжительность зубца T, величину и форму снижения сегмента ST.

Учет объективных показателей проводили до гемосорбции, через 5—10 сут после курса сорбционной терапии и в отдаленном периоде (свыше одного месяца).

До гемокарбоперфузии все больные жаловались на стенокардитические боли в виде жжения, распирания, сжатия за грудиной, появляющиеся не только при слабой физической нагрузке, ходьбе по прямой до 100 метров, но и в покое. У 42 больных боли повторялись преимущественно в ночное и утреннее время. Постоянная одышка была у 21 больного, у 47 боли были особенно интенсивными по сравнению с обычными болями, беспокоившими ранее. Средняя площадь иррадиации у обследованных составляла 16% от поверхности тела. Все больные помимо значительной дозы нитратов продолженного действия ( $7,2 \pm 1,2$  таблетки) были

вынуждены принимать дополнительно до  $14,3 \pm 5,0$  таблеток нитроглицерина в сутки. Средняя разовая доза нитроглицерина, требовавшаяся для снятия приступа стенокардии, составляла  $2,9 \pm 0,5$  таблетки. Больных беспокоили отеки на нижних конечностях, особенно в вечернее время. Кроме того, их тревожило неудовлетворительное общее состояние — нарушение сна, постоянное чувство подавленности, неуверенности в себе и благоприятном исходе болезни, быстрая утомляемость, раздражительность, ранимость. Часть больных (48) жаловались на непрерывную сонливость, неспособность выполнять сосредоточенно обычную работу.

Толерантность к физической нагрузке до гемокарбоперфузии была на уровне  $33,2 \pm 5,0$  Вт при увеличении восстановительного периода в среднем на 4,3 мин. В ходе велоэргометрического теста имело место увеличение у 43 больных амплитуды зубца  $RV_5$  в среднем на 10%. При этом отмечались депрессия сегмента ST, уменьшение длительности зубца T на 28%, а его амплитуды — на 16%.

После процедуры сорбционной терапии в первые сутки общее состояние больных, как правило, не ухудшалось. У 3 больных возникла легкая головная боль, но в целом уже в первые часы пациенты чувствовали улучшение настроения, аппетита, сна, уменьшение раздражительности. Клинические проявления нестабильной стенокардии становились прежними. На 5—10-е сутки общее состояние всех больных значительно отличалось от того, что предшествовало сорбционному лечению. Менее интенсивными стали депрессивные явления, появилась уверенность в благоприятном исходе болезни, уменьшились раздражительность, подавленность, сон нормализовался без применения снотворных препаратов, улучшился аппетит. На сонливость жаловались только 8 больных. У 60 пациентов прекратились стенокардитические боли в покое, у 56 стенокардия напряжения проявлялась преимущественно в дневное время, у 6 — в утреннее. У 2 больных исчезла постоянная одышка, у остальных она существенно уменьшилась. На особо интенсивные боли жаловались после курса сорбционной терапии 12 человек, что было значительно меньше исходного числа. Зона иррадиаций боли уменьшилась в среднем до  $3,2 \pm 1,5\%$  от поверхности тела, что было в 5 раз меньше исход-

ного значения. Понижилась потребность в нитропрепаратах, позволившая снизить дозу нитратов продленного действия на 15—20%, а количество нитроглицерина, применяемого для снятия приступов, сократить до  $3,4 \pm 0,7$  таблетки в сутки; среднюю разовую дозу нитроглицерина при этом уменьшили до  $1,0 \pm 0,3$  таблетки.

Уменьшение и исчезновение периферических отеков коррелировало с увеличением суточного диуреза без дополнительного назначения диуретических препаратов. У 18 больных исходная артериальная гипертензия перешла к субпороговым значениям, соответствовавшим возрасту, также без дополнительного подключения гипотензивных препаратов.

После гемокарбоперфузионной терапии повторный велоэргометрический тест выявил увеличение толерантности к физической нагрузке на 50%. При этом у 57 больных площадь комплекса QRS уменьшилась на 28% без изменения степени ее прироста в ходе велоэргометрического теста. У остальных пациентов площадь комплекса не изменилась. После сорбционной терапии продолжительность зубца T в ходе теста осталась прежней, амплитуда же увеличилась на 16% (с 0,21 до 0,24 мм). Общая амплитуда зубцов R в отведениях  $V_5$  снизилась с  $43,0 \pm 0,9$  мм до  $35,0 \pm 1,0$  мм ( $P < 0,05$ ). Динамика прироста суммарной амплитуды  $\Sigma RV_{1-6}$  в ходе теста была аналогична исходной (10%). Спустя месяц после сорбционной терапии эти параметры не отличались от тех, которые были зарегистрированы через 5—10 сут после курса.

Таким образом, сорбционная терапия дает положительный эффект у больных ишемической болезнью сердца, в частности с нестабильной стенокардией.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Благосклонов А. С., Наливайко Е. С., Быков Г. А. и др. // Кардиология. — 1986. — № 10. — С. 335—338.
2. Гельфгаг Е. Б., Сидоренко Б. А., Алиев Т. А. и др. // Тер. арх. — 1985. — № 12. — С. 25—28.
3. Лопухин Ю. М., Белоус Ю. Б., Маркин С. С. // Кардиология. — 1986. — № 10. — С. 12—19.
4. Шумаков В. И., Дмитриев А. А., Корнер А. Я. и др. // Кардиология. — 1986. — № 10. — С. 23—28.

## ГЕМОСОРБЦИОННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

В. В. Трусов, А. Н. Баженов, А. А. Насачев

*Кафедра терапии № 1 (зав.— проф. В. В. Трусов) Ижевского ордена Дружбы народов медицинского института*

Недостаточная эффективность медикаментозного лечения, высокая частота и выраженность осложнений, возникающих при длительном приеме лекарственных препаратов, делают оправданным поиски новых средств терапии ревматоидного артрита.

В последние годы в комплексной терапии данного заболевания применяется метод гемосорбции. Однако до настоящего времени нет четких показаний к его назначению, не разработаны критерии эффективности лечения, частоты проведения процедур и др.

Гемосорбция как компонент комплексной терапии была включена нами в лечение 47 больных с достоверным ревматоидным артритом. Среди больных преобладали женщины (35 из 47). Больные были в возрасте от 23 до 60 лет (до 40 лет — 19, свыше 40 — 28). 17 человек болели в течение 1—5 лет, 24 — 6—10 лет, 6 — 11—15 лет. У 11 больных заболевание прогрессировало быстро, у 36 — медленно. Активность процесса II степени была у 34 больных, III — у 13. У 16 больных констатирована I—II рентгенологическая стадия заболевания, у 28 — III, у 3 — IV. У 41 больного диагностирована I—II и у 6 — III степень функциональной недостаточности суставов. Серопозитивный вариант ревматоидного артрита отмечен у 28 больных, серонегативный — у 19. У всех больных был олигополиартрит; у 25 из 47 — с системными проявлениями.

39 больных принимали различные нестероидные противовоспалительные средства, 17 из них — в сочетании с хинолиновыми препаратами и 8 — с кризанолом. Глюкокортикоиды (в дозе не выше 40 мг в сутки) использовали при быстро прогрессирующем заболевании, а также при системных проявлениях (у 22) в сочетании с метатрексатом (у 3).

Гемосорбция была включена в комплексную терапию больных ревматоидным артритом при наличии следующих показаний: 1) высокой активности ревматоидного процесса (II—III степень); 2) резистентности медикаментозной терапии; 3) неэффективности эффекта от адекватных доз; формировании кортикостероидной зависимости; 4) непереносимости или осложнениях основной терапии.

Гемосорбцию проводили в условиях операционной. Применяли вено-венозный и артерио-венозный варианты перфузии с по-

мощью отечественных сорбентов марки СКН (СКН-1К, СКН-2К, СКН-2М). Перфузию осуществляли на аппарате УАГ-07 с использованием щелевого фильтра. Скорость объемного кровотока составляла 80—120 мл/мин. Сеанс гемосорбции продолжался 60—90 мин. В зависимости от эффективности процедуры больным назначали от 1 до 3 сеансов гемосорбции. Всего было произведено 96 сеансов гемосорбции. Интервал между повторными процедурами составлял 5—7 дней.

Помимо клинических критериев эффективности лечения изучена динамика неспецифических лабораторных показателей активности воспалительного процесса: СОЭ, С-РБ, белкового спектра крови, уровня фибриногена, сиаловых кислот, серомукоида. Кроме того, определяли концентрацию β<sub>2</sub>-микроглобулина в цельной сыворотке крови радиоиммунологическим методом и оксипролина крови.

После лечения клиническое улучшение отмечалось у 43 больных, причем у 10 больных эффект от гемосорбции можно было оценить как отличный, у 26 — как хороший, у 7 — как удовлетворительный, у 4 — лечение оказалось безрезультатным.

Уже на второй день после гемосорбции больные чувствовали улучшение общего самочувствия и уменьшение утренней скованности; у них повысилось настроение, аппетит, нормализовался сон. К третьему дню уменьшились общая слабость, утомляемость, возросла физическая активность. Наблюдались положительная динамика и суставного синдрома (табл. 1).

Из представленных данных видно, что на 5—7-е сутки после гемосорбции статистически достоверно уменьшилась продолжительность утренней скованности, снизились показатели суставного индекса и функционального теста, а также болевого и воспалительного индексов, увеличилась сила сжатия пальцев рук, улучшилась манипуляционная способность кистей. Уменьшение окружности проксимальных межфаланговых суставов пальцев рук оказалось статистически достоверным. Положительная динамика данного показателя зафиксирована в более поздние сроки — через 2—3 нед. Улучшение клинических показателей позволило активно подключать или усиливать реабилитационные мероприятия: лечебную физкультуру, массаж, трудотерапию и др.



Таблица 1

Динамика показателей суставного синдрома у больных ревматоидным артритом под влиянием комплексной терапии, включающей гемосорбцию ( $M \pm m$ )

Показатели	До гемосорбции	На 5—7-й день после гемосорбции	P
Продолжительность утренней скованности, мин	124,5 ± 33,1	36,8 ± 15,2	< 0,05
Функциональный тест Ли, баллы	8,6 ± 1,1	4,4 ± 0,7	< 0,01
Суставной индекс Ричи, баллы	13,5 ± 1,5	6,4 ± 1,6	< 0,01
Болевой индекс, баллы	1,8 ± 0,2	0,8 ± 0,1	< 0,001
Воспалительный индекс, баллы	7,5 ± 0,7	4,1 ± 0,6	< 0,01
Окружность проксимальных межфаланговых суставов, мм	340,1 ± 14,2	303,0 ± 11,4	> 0,05
Сила сжатия пальцев рук, кг			
правой	9,3 ± 2,8	21,7 ± 3,6	< 0,01
левой	7,5 ± 1,4	17,6 ± 3,5	< 0,01
Манипуляционная способность кистей			
правой	8,5 ± 1,3	12,3 ± 1,5	< 0,05
левой	7,2 ± 1,0	11,4 ± 1,5	< 0,05

Таблица 2

Динамика показателей активности воспалительного процесса у больных ревматоидным артритом под влиянием гемосорбционной терапии ( $M \pm m$ )

Показатели	До гемосорбции	На 5—7-й день после гемосорбции	P
СОЭ, мм/ч	34,2 ± 3,7	20,1 ± 2,6	< 0,01
С-РБ, мм	1,64 ± 0,29	0,95 ± 0,21	> 0,05
Серомукоид, ед. опт. пл.	0,448 ± 0,051	0,301 ± 0,035	< 0,02
Силовая проба, ед.	407,2 ± 45,6	288,3 ± 36,4	< 0,05
Фибриноген, г/л	6,34 ± 0,65	4,32 ± 0,48	< 0,02
Общий белок, г/л	65,7 ± 1,32	69,2 ± 1,45	> 0,05
альбумины, %	46,8 ± 1,1	52,5 ± 1,0	< 0,05
α-глобулины, %	8,10 ± 0,32	7,60 ± 0,41	> 0,1
α-глобулины, %	11,76 ± 0,58	9,56 ± 0,65	< 0,02
β-глобулины, %	13,82 ± 0,45	12,48 ± 0,50	< 0,05
γ-глобулины, %	19,52 ± 0,74	17,86 ± 0,63	> 0,05
Оксипролин, мг/л			
свободный	1,45 ± 0,13	1,87 ± 0,17	< 0,05
пептидсвязанный	0,99 ± 0,06	0,83 ± 0,05	< 0,05

Динамика лабораторных показателей активности воспалительного процесса у больных в целом коррелировала с динамикой показателей суставного синдрома (табл. 2).

Из представленных в табл. 2 данных следует, что уменьшение СОЭ, было наиболее выраженным по сравнению с исходным уровнем на 5—7-й день после гемосорбции, положительная динамика остальных показателей была менее значительной.

До гемосорбции у больных определялось повышенное содержание β<sub>2</sub>-микроглобулина в сыворотке крови (6,38 ± 1,23 мг/л), после этой процедуры его уровень снижился до 2,51 ± 0,95 мг/л (P < 0,02), а к 5—7-му дню несколько поднимался (3,01 ± 1,05 мг/л; P < 0,05). Как известно, повышение уровня β<sub>2</sub>-микроглобулина у больных ревматоидным артритом ряд исследователей связывают с активностью ревматоидного процесса [1, 2], соответственно его снижение под влиянием гемосорбции может служить еще одним критерием положительного терапевтического действия последней.

Несмотря на клиническое улучшение (ослабление воспалительных явлений уже на 3—4-й день), дозу лекарственных препаратов начинали снижать с 5—7-го дня после курса гемосорбции, не изменяя ее между сеансами, учитывая возможность удаления препаратов из кровотока во время гемосорбции.

В целом же улучшение состояния больных позволило с 5—7-го дня после гемосорбции уменьшить дозу нестероидных противовоспалительных препаратов на 40—60%. У 6 из 22 больных, получавших преднизолон, удалось его полностью отменить, а у 14 — снизить дозу на 30—50%. У 2 больных дозу преднизолона оставили без изменений до получения более выраженного клинического эффекта. У 20 из 22 больных, леченных глюкокортикоидами, дозу препарата также снизили или полностью от него отказались.

К моменту выписки из стационара клинико-лабораторное улучшение сохранялось у всех больных.

Таким образом, после комплексной терапии, включавшей гемосорбцию, нами отмечен клинический эффект у 43 (91,5%) больных ревматоидным артритом, а именно: регрессия суставного синдрома, ослабление активности воспалительного процесса. Гемосорбция может с успехом применяться для уменьшения дозы лекарственных препаратов, снижения или даже устранения гормонозависимости, служить эффективным дополнением медикаментозной терапии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Коненков В. И., Прокофьев В. Ф. и др. // Тер. арх.— 1986.— № 7.— С. 15.
2. Evrin P. E., Wibell L. // Clin. Chim. Acta.— 1973.— Vol. 43.— P. 183.

Поступила 14.06.88.

## К МЕХАНИЗМУ АНТИАЦИДОТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ДИМЕФОСФОНА

Л. И. Анчикова, И. Х. Валеева, А. О. Поздняк, Л. Н. Куршакова,  
Д. А. Валимухаметова, И. А. Студенцова, Х. С. Хамитов, А. О. Визель

Кафедра терапии № 2 (зав.— проф. Р. И. Хамидуллин) Казанского института усовершенствования врачей имени В. И. Ленина, кафедра терапии (зав.— проф. Д. А. Валимухаметова), кафедра фармакологии (зав.— проф. И. В. Заиконникова), кафедра физиологии (зав.— проф. Х. С. Хамитов) Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института имени С. В. Курашова

В 1980 г. Фармакологическим комитетом МЗ СССР разрешено клиническое применение димефосфона в педиатрии при ацидозе различной этиологии для нормализации кислотно-основного состояния. В 1987 г. сняты возрастные ограничения для применения этого препарата.

Перспективно использование димефосфона при снижении функции щитовидной железы, где вследствие синусовой брадикардии, гипотонии, урежения дыхания развивается респираторный ацидоз [1, 4, 8]. Самой частой причиной первичного гипотиреоза является аутоиммунный тиреоидит, частота которого в последнее время неуклонно растет [6, 7].

Целью настоящей работы было изучение влияния нового лекарственного препарата димефосфона на кислотно-основное состояние у больных аутоиммунным тиреоидитом и выяснение возможных механизмов его антиацидотического действия.

Препарат димефосфон назначали больным аутоиммунным тиреоидитом внутрь трехкратно в дозе 100 и 25 мг/кг массы тела в сутки в течение 3—4 недель.

Аутоиммунный тиреоидит диагностировали на основании клинической картины заболевания, данных исследования титра антител к тиреоглобулину методом пассивной гемагглютинации по Бойдену [13], сканирования щитовидной железы с помощью  $^{131}\text{I}$ , пункционной биопсии органа. О функции щитовидной железы судили по результатам поглощения  $^{131}\text{I}$  методом определения белковсвязанного йода в сыворотке крови [10, 12], исследования содержания гормонов гипофиз-тиреоидной системы ( $\text{T}_3$ ,  $\text{T}_4$ , ТТГ) и тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) радиоиммунологическим методом с использованием наборов фирмы «Вук-Мал-Linkodt» (ФРГ).

Кислотно-основное состояние оценивали на аппарате «АЗИВ-2»: определяли рН крови, парциальное давление ( $\text{pCO}_2$ ),  $\text{CO}_2$  крови, избыток или дефицит оснований (ВЕ), стандартный гидрокарбонат (SB), общие буферные основания (ВВ).

Кроме клинического применения димефосфона, экспериментально изучали механизм его антиацидотического действия. Систему окислительного фосфорилирования ми-

тохондрий печени анализировали у 10 белых беспородных крыс массой тела 130—160 г и у 20 белых крыс линии Вистар после 14- и 22-кратного введения димефосфона в дозе 200 мг/кг массы в сутки. Внешний путь свободного окисления НАД·Н в митохондриях печени крыс исследовали у тех же животных после 14- и 22-кратного введения димефосфона в дозе 200 мг/кг массы в сут. Содержание цитохромов  $a$ ,  $a_3$  и суммы  $s$  и  $s_1$  в нативных митохондриях печени определяли у 30 белых крыс линии Вистар с массой тела 140—170 г при введении димефосфона в дозе 200 мг/кг массы в сут. 30 контрольным животным тем же методом и в том же объеме вводили дистиллированную воду.

Митохондрии печени крыс выделяли по методу И. М. Мосоловой и соавт. [9]. Концентрацию кислорода устанавливали полярографическим методом с использованием закрытого электрода кларковского типа при температуре 28° [11]. Дыхание и окислительное фосфорилирование митохондрией изучали при окислении НАД-зависимых субстратов, фосфорилировании АДФ, истощении АДФ, в разобщенном 2,4-динитрофенолом состоянии. Субстрат дыхания — 4 ммоль глутамата и 2 ммоль малата. При исследовании немитохондриального окисления НАД·Н [5] в полярографическую ячейку добавляли субстрат дыхания, затем последовательно 2,4-динитрофенол (40 мкмоль), амитал (1,6 ммоль), малонат (2 ммоль) или актимицин-А (0,4 мкг/мл), НАД·Н (0,6 ммоль). Среды инкубации: 200 ммоль сахарозы, 30 ммоль трис- $\text{HCl}$ , 10 ммоль  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 5 ммоль  $\text{MgSO}_4$ , 10 ммоль  $\text{KCl}$ , 0,25 ммоль ЭДТА, рН 7,5; 70 ммоль  $\text{KCl}$ , 30 ммоль  $\text{NaCl}$ , 10 ммоль трис- $\text{HCl}$ , 5 ммоль  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , рН 7,5. Конечные результаты рассчитывали в наномолях  $\text{O}_2$  в минуту на 1 мг белка. Белок находили по Лоури и соавт. [15]. Содержание цитохромов  $a$ ,  $a_3$  и суммы  $s$  и  $s_1$  в митохондриях печени крыс оценивали по методу Чанса и соавт. [14], Ю. В. Евтодиеенко и соавт. [3], позволяющим определять дифференциальные спектры внутримитохондриальных ферментов, наблюдая их превращения (восстановление — окисление) без нарушения комплекса цитохромов со структурной мембраны митохондрий. Дифференциальные спектры регистри-

ровали на спектрофотометре ДКС-1 [2]. Среды инкубации в кюветах: «Восстановление» — 300 ммоль сахарозы, 1 ммоль ЭДТА, 0,5 ммоль НАД·Н, 5 ммоль сукцината, 40 мкмоль динитрофенола, 3 ммоль NaCl; «Окисление» — 300 ммоль сахарозы, 1 ммоль ЭДТА, 0,5 ммоль НАД·Н, 240 мкмоль динитрофенола, 3,4 ммоль амитала. Количество митохондриального белка в кюветах — по 4,5—5 мг. Окончательный расчет цитохромов выражали в наномолях кислорода на 1 мг белка.

Результаты исследования обработаны статистически с использованием критерия Стьюдента методом непрямых разностей.

Влияние димефосфона на кислотно-основное состояние изучали у 43 больных аутоиммунным тиреоидитом в возрасте 18—58 лет. Контрольную группу составили 11 доноров.

У 33 больных суточная доза димефосфона равнялась 100 мг/кг массы, у 10 — 25 мг/кг массы тела, длительность приема — 3—4 нед. Недостаточность функции щитовидной железы выявлена у 13 больных, повышенная функция — у 4, эутиреоидное состояние — у 23.

Исследование кислотно-основного состояния у больных аутоиммунным тиреоидитом показало, что у них по сравнению с контрольной группой наблюдаются элементы респираторного ацидоза легкой степени: снижение рН крови до  $7,34 \pm 0,009$  (в контрольной группе — до  $7,39 \pm 0,007$ ;  $P < 0,001$ ) и увеличение парциального давления  $\text{CO}_2$  в крови до  $5,9 \pm 0,2$  кПа (в контрольной группе — до  $5,1 \pm 0,1$  кПа;  $P < 0,001$ ).

После курса лечения димефосфоном парциальное давление  $\text{CO}_2$  крови у больных аутоиммунным тиреоидитом снизилось до  $5,3 \pm 0,1$  кПа (исходный уровень —  $5,9 \pm 0,2$  кПа;  $P < 0,01$ ), нормализовался рН крови ( $7,37 \pm 0,009$ ).

Таким образом, можно отметить, что при аутоиммунном тиреоидите имеет место респираторный ацидоз легкой степени, который корректируется назначением димефосфона.

При анализе экспериментальных данных обнаружено, что как после 14-кратного, так и после 22-кратного введения димефосфона крысам в дозе 200 мг/кг массы в сут отмечается активизирующее действие препарата на внешний и внутренний пути окисления в митохондриях печени. При изучении системы дыхания и окислительного фосфорилирования митохондрий печени крыс выявлено усиление окисления НАД-зависимых субстратов на 27,7% ( $7,92 \pm 0,34$ ), в контроле —  $6,20 \pm 0,30$  ( $P < 0,001$ ); усиление дыхания при фосфорилировании АДФ на 29,1% ( $36,61 \pm 2,30$ ), в контроле —  $28,35 \pm 1,67$  ( $P < 0,001$ ); при исчерпании АДФ — на 21,1% ( $9,71 \pm 0,39$ ), в контроле —  $8,02 \pm 0,39$  ( $P < 0,001$ ); усиление разобщающего действия 2,4-динитрофенола на 33,1%

( $40,05 \pm 2,25$ ), в контроле —  $30,08 \pm 1,32$  ( $P < 0,001$ ), то есть во всех метаболических состояниях констатируется усиление потребления кислорода митохондриями печени. Необходимо отметить, что при 14- и 22-кратном введении димефосфона дыхательные контроли по Чансу и Ларди [14], коэффициент и скорость фосфорилирования не отличались от контрольного уровня. Это свидетельствует о том, что димефосфон не нарушает сопряженности дыхания и окислительного фосфорилирования в электронтранспортной цепи митохондрий.

Для выяснения механизма усиления окислительной способности митохондрий печени подопытных крыс изучено содержание цитохромов суммы  $s$  и  $s_1$ ,  $a$  и  $a_3$  в нативных митохондриях. Обнаружено увеличение уровня цитохромов суммы  $s$  и  $s_1$  на 34,5% ( $0,722 \pm 0,020$ ), в контроле —  $0,537 \pm 0,020$  ( $P < 0,001$ ),  $a$ ,  $a_3$  на 32,5% ( $0,550 \pm 0,017$ ), в контроле —  $0,415 \pm 0,024$  ( $P < 0,01$ ).

Следовательно, усиление окислительной способности митохондрий печени подопытных крыс обусловлено увеличением содержания во внутренней митохондриальной мембране цитохромов  $s$  и  $s_1$ ,  $a$ ,  $a_3$ .

При изучении внешнего пути свободного окисления НАД·Н в митохондриях печени подопытных крыс выявлена его активация. В условиях подавления дыхания митохондрий амиталом и малонатом или антимицином А после 22-кратного введения димефосфона в дозе 200 мг/кг массы в сутки потребление кислорода при окислении НАД·Н было увеличено на 45,7% ( $4,75 \pm 0,12$ ), в контроле —  $3,26 \pm 0,14$  ( $P < 0,001$ ).

Следовательно, одним из механизмов антиацидотического действия димефосфона могут быть усиление окислительной способности митохондрий печени и активация внешнего пути свободного окисления НАД·Н.

## ВЫВОДЫ

1. При аутоиммунном тиреоидите наблюдается респираторный ацидоз легкой степени.

2. Димефосфон корректирует кислотно-основное состояние при аутоиммунном тиреоидите.

3. Усиление окислительной способности митохондрий печени под действием димефосфона обусловлено увеличением цитохромов суммы  $s$  и  $s_1$ ,  $a$ ,  $a_3$  в митохондриальной мембране и не связано с нарушением сопряженности дыхания и окислительного фосфорилирования в электронтранспортной цепи митохондрий.

4. Димефосфон активизирует адаптогенный внешний путь свободного окисления НАД·Н в митохондриях печени животных.

5. Усилением окислительной способности митохондрий печени, активацией внеш-

него пути свободного окисления НАД·Н можно объяснить один из механизмов антиацетидотического действия димефосфона.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов В. Г. // Руководство по клинической эндокринологии. — Л., Медицина, 1977.
2. Борисов А. Ю., Ларионов В. Н., Мохова Е. Н. // В кн.: Научные доклады высшей школы: Биологические науки, 1970. Т. 8.
3. Евтодченко Ю. В., Мохова Е. Н. // В кн.: Митохондрии. Структура и функции. — М., Наука, 1966.
4. Ефимов А. С., Комиссаренко И. В., Скробонская Н. А. // Неотложная эндокринология. — М., Медицина, 1982.
5. Жигачева И. В., Мохова Е. Н., Скулачев В. П. // ДАН СССР. — 1976. — № 2. — С. 493—496.
6. Калинин А. П., Левит И. Д. // Тер. арх. — 1985. — № 9. — С. 137—142.
7. Левит И. Д., Генкина Л. А., Крашенинни-

кова Е. А. // Пробл. эндокринологии. — 1981. — № 5. — С. 12—14.

8. Лукьяничков В. С., Калинин А. П. // Тер. арх. — 1979. — № 1. — С. 93—99.

9. Мосолова И. М., Горская И. А., Шольц К. Ф., Котельникова А. В. // В кн.: Методы современной биохимии. — М., Наука, 1975.

10. Степанов Г. С. // Лабор. дело. — 1965. — № 10. — С. 594—599.

11. Трушинов А. С. // В кн.: Руководство по изучению биологического окисления полярографическим методом. — М., Наука, 1973.

12. Barker S. B., Humphrey M. J., Soley M. H. // J. Clin. Invest. — 1951. — Vol. 30. — P. 55—58.

13. Boyden S. V. // J. exp. med. — 1951. — Vol. 93. — P. 107—120.

14. Chance B., Williams G. R. // Advances in Enzymology and Related Subjects of Biochemistry. — 1956. — Vol. 17. — P. 65—136.

15. Lowky O. N., Rosebrough U. J., Farr A. Z., Randall L. J. // J. Biol. Chem. — 1951. — Vol. 193. — P. 265—275.

Поступила 09.02.88.

УДК 616.33—002.44—072.1:547.455.623

## РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО МЕТОДА ПОНИЖЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНОЙ СЕКРЕЦИИ У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

В. А. Кузнецов, В. В. Одинцов

Кафедра хирургии (зав.— проф. В. А. Кузнецов) Казанского института усовершенствования врачей имени В. И. Ленина

При язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в последнее десятилетие стала широко применяться лечебная эндоскопия. Она позволяет значительно ускорять заживление, повышать эффективность лечения язв, не рубцующихся длительное время, визуальное и морфологически оценивать динамику местного патологического очага. Большинство методов эндоскопического лечения язвенной болезни основано на непосредственном местном воздействии на язву: а) путем аппликации или инъекции лекарственных препаратов — масляных растворов [2, 11, 12], антибиотиков [10], иммунокорригирующих средств [6], клеевых композиций [2, 9, 11]; б) путем воздействия физических факторов — холодом [4], механической санацией язвы [2], фототерапией [1], лазеротерапией [7, 15].

Перечисленные методы в той или иной мере защищают язву от внешних раздражителей, стимулируют процессы очищения язвы и репарации. Однако все они относятся к вариантам симптоматической терапии, так как не воздействуют на ключевое звено ulcerogenesis — ацидопептическую агрессию желудочного сока. В последние годы появились единичные работы, посвященные изучению возможности понижения желудочной секреции трансэндоскопическим способом. Описаны паразофагальная спирто-

новокаиновая блокада блуждающих нервов [13], спиртоновокаиновая блокада малой кривизны желудка [4] и субмукозная денервация кислотопродуцирующей зоны желудка 60% раствором глюкозы [8]. Клинической апробации последнего из перечисленных методов и посвящена наша работа.

Эндоскопическое понижение желудочной секреции использовано в лечении 38 больных язвенной болезнью с часто или непрерывно рецидивирующим типом течения. Все они ранее неоднократно, но только с временным улучшением лечились в терапевтическом стационаре. Возраст больных (мужчин — 35, женщин — 3) — от 22 до 55 лет, средний возраст — 36 лет. Продолжительность заболевания составила в среднем  $8,3 \pm 1,5$  года. Характер язвенного процесса уточняли эндоскопически и рентгенологически, доброкачественная природа заболевания была верифицирована результатами морфологического исследования биоптатов. У 34 больных язвы оказались бульбарными, у 4 — пилоробульбарными; из них у 11 пациентов были множественные, «целующиеся» луковичные язвы. Площадь язвенных дефектов колебалась от 0,15 до 1,3 см<sup>2</sup> ( $0,34 \pm 0,03$  см<sup>2</sup>). У 5 больных были рецидивы язвы по поводу перфорации язвы, у 3 — кровотечение в анамнезе. По эндоскопической классификации В. М. Буянова и соавт.



[3], нулевая стадия обострения была у 29, стадия IA — у 8, IB — у одного. Мы различали 3 степени деформации пилоробульбарной зоны: 1) визуально определяемая деформация, при которой эндоскоп свободно проходит в нижележащие отделы двенадцатиперстной кишки; 2) рубцово-язвенный процесс, затрудняющий проведение эндоскопа в постбульбарную часть и 3) рубцово-язвенная деформация стенки луковицы, при которой эндоскоп ввести невозможно. У 24 больных диагностирована I степень деформации, у 9 — II, у 3 — III и только у 2 пациентов рубцовой деформации не было. У всех больных эндоскопически и гистологически был выявлен поверхностный гастрит, у 4 — эрозивный антральный гастрит. Таким образом, мы лечили больных с хроническими, осложненными и терапевтически резистентными клиническими формами язвенной болезни.

Эндоскопическое лечение осуществляли в условиях гастроэнтерологического стационара в сочетании с традиционной противовоспалительной терапией. После специальных экспериментальных исследований [14] мы избрали в качестве фармакологического агента стерильный 60% раствор глюкозы. Эндоскопическое понижение желудочной секреции проводили с помощью гастродуоденоскопов Д-2 фирмы «Олимпус» и ЭГДБО-4 завода «Красногвардеец» в двух вариантах. По первому варианту лечили 24 пациента. Сущность его заключалась в следующем. После определения границ кислотопродуцирующей зоны желудка с помощью хромогастроскопии 0,5% раствором конго-рот или пристеночной эндоскопической рН-метрии через биопсионный канал эндоскопа вводили двухпросветный инъеクター собственной конструкции. Его иглу под углом 45° продвигали в подслизистую оболочку желудка и через один вкол инъецировали 0,5—1,5 мл раствора. При правильной установке иглы на месте вкола образовывалась «подушечка». Манипуляции повторяли 45—50 раз до обкалывания всей кислотопродуцирующей зоны, для этого требовалось 40—60 мл раствора.

По второму варианту лечили 14 других больных, которым субкужное введение 60% раствора глюкозы осуществляли методом «ползучего» инфильтрата, то есть каждый последующий вкол производили в край образовавшегося инфильтрата. По этой методике для инфильтрации всей кислотопродуцирующей зоны нужно было сделать 13—16 вколов иглы при расходе лекарственного раствора 80—120 мл. На проведение эндоскопического лечения по первому варианту затрачивали в среднем 60 мин. По мере приобретения навыков при использовании второго варианта время выполнения процедуры удалось сократить до 25—30 мин.

Клинически после сеанса эндоскопического понижения желудочной секреции у

20 больных отмечалась интенсивная гастралгия в течение 3—6 ч, хотя она могла быть предупреждена и купирована парентеральным введением анальгетика. Так мы и поступали при лечении последующей группы больных. У 50% леченных болевой и диспептический синдромы полностью исчезали к исходу первых суток, а у второй половины пациентов — на 2—3-й день; на последующих сроках пребывания в стационаре эти жалобы не возобновлялись.

После эндоскопического лечения делали многократные контрольные гастроскопии с эндоскопической топо-рН-метрией по Ф. Викари [16]. Язвы зажили у всех больных: у 5 — до стадии 2В, у остальных — до стадии 2Б. Время рубцевания язв колебалось от 8 до 24 сут ( $13,1 \pm 0,6$  сут).

Состояние кислотопродуцирующей функции желудка контролировали параллельно аспирационно-титрационным методом с учетом базальной часовой продукции (БПК) и стимулированной (СПК) дигидрохлоридом гистамина (0,024 мг/кг). До лечения у всех больных было выявлено гиперацидное состояние: у 18 — гиперреактивный, у 20 — пангиперхлоргидрический тип кислотовыделения. Исходные средние показатели БПК составили  $8,9 \pm 0,6$  ммоль/ч, а СПК —  $21,5 \pm 1,5$  ммоль/ч.

Через 10—14 сут после эндоскопического лечения анализы желудочного сока изучали у всех леченных, через год — у 20, через 2 года и более — у 14. Через 10—14 сут после лечения БПК снизилась до  $4,8 \pm 0,6$  ммоль/ч, то есть на 46% ( $P < 0,05$ ), у 90,9% больных, а показатель СПК — до  $15,5 \pm 5,4$  ммоль/ч, то есть на 29% ( $P < 0,05$ ), у 76,7% пациентов; у остальных обследованных данный показатель существенно не изменился. Через один год БПК оставалась сниженной на 41,6% по сравнению с таковой до лечения (в среднем  $5,2 \pm 0,5$  ммоль/ч;  $P < 0,05$ ). Достоверных изменений показателя СПК не отмечено. Через 2 года БПК оказалась стабильно и существенно сниженной на 45% ( $4,9 \pm 0,7$  ммоль/ч), а показатель СПК оставался на фоновом уровне. Результаты топо-рН-метрии желудка до и после эндоскопического лечения больных язвенной болезнью приведены в таблице.

Ранних рецидивов язвенной болезни не отмечено. Через 6 мес после эндоскопического снижения желудочной секреции было обследовано 35 человек, через 12 мес — 31, через 18 — 31. Клинически здоровыми через 6 мес были 34 пациента, через 12 мес — 26, через 18 мес — 21. Рецидивы язв на этих же сроках установлены соответственно у одного (2,8%) больного, 5 (16,1%) и 10 (28,5%). После выписки из стационара больных рекомендовали соблюдать режим и диету, но специальной поддерживающей медикаментозной терапии не проводили. Через

**Результаты топо-pH-метрии до и после эндоскопического лечения язвенной болезни**

Место измерения pH	Сроки обследования					
	до лечения		на 10—14-е сутки после лечения		через один год и более после лечения	
	п	M ± m	п	M ± m	п	M ± m
Тело желудка	36	0,93 ± 0,03	36	1,25 ± 0,04	25	1,22 ± 0,03
Антральный отдел	36	1,27 ± 0,16	36	2,29 ± 0,20	25	1,97 ± 0,19
Луковица двенадцатиперстной кишки	16	6,50 ± 0,17	16	7,23 ± 0,09	16	7,09 ± 0,13

1,5—2 года после первого курса эндоскопического лечения у 5 больных с рецидивом язвы эту лечебную процедуру повторили с хорошим непосредственным клиническим результатом.

**ВЫВОДЫ**

1. Метод эндоскопического понижения желудочной секреции является эффективным при лечении терапевтически резистентных пилоробульбарных язв у больных с повышенным секреторным фоном.

2. После применения эндоскопического понижения желудочной секреции отмечается существенное и стойкое снижение кислотопродукции, в основном за счет первой фазы желудочной секреции.

3. Данный метод лечения полезен и при лечении рецидивов язвенной болезни.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Балалыкин А. С. // Тер. арх.— 1987.— № 10.— С. 66—68.  
 2. Бунянов В. М., Фокин Н. С., Перминова Г. И. // Клин. хир.— 1981.— № 2.— С. 1—4.  
 3. Бунянов В. М., Фокин Н. С., Перминова Г. И. // Сов. мед.— 1985.— № 12.— С. 31—33.

4. Галлингер Ю. И., Федоров Е. Д. // В кн.: Материалы IX съезда хирургов Белоруссии.— Витебск, 1985.

5. Доценко А. П. // Клин. хир.— 1985.— № 8.— С. 21—23.

6. Кириллов В. А., Преображенский В. Н., Ермаков Е. В., Кручинин Е. З. // Тер. арх.— 1986.— № 4.— С. 79—82.

7. Кочетов А. М. // Врач. дело.— 1986.— № 7.— С. 77—79.

8. Панченков Р. Т., Попов Ю. П., Семенов В. В. и др. // В. кн.: Патология желудка и двенадцатиперстной кишки.— М., 1985.

9. Панченков Р. Т., Семенов В. В. // Хирургия.— 1984.— № 9.— С. 111—114.

10. Саидмуратов А. // Здравоохран. Таджикистана.— 1983.— № 2.— С. 44—47.

11. Соколов Л. К. // Сов. мед.— 1985.— № 8.— С. 107—109.

12. Стародуб Е. М. // Врач. дело.— 1984.— № 9.— С. 46—47.

13. Тамулевицте Д. С. // В. кн.: III Всесоюзный съезд гастроэнтерологов.— М., 1985.

14. Федоров И. В., Одинцов В. В. // В. кн.: Тезисы докладов научно-практической конференции врачей.— Казань, 1987.

15. Шишков А. С. // Тер. арх.— 1986.— № 9.— С. 76—77.

16. Vicari F. // Presse Med.— 1982.— Vol. 11.— P. 1063—1066.

Поступила 28.03.88.

УДК 616.24—002.5—085.851.13

**ОТНОШЕНИЕ К СВОЕЙ БОЛЕЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ**

**Р. Ш. Валиев, Г. А. Смирнов**

*Кафедра фтизиатрии (зав.— проф. Г. А. Смирнов) Казанского института усовершенствования врачей имени В. И. Ленина*

Одной из основных причин недостаточной эффективности лечения свежих форм туберкулеза легких и последующего их исхода в фиброзно-кавернозные процессы является преждевременная выписка больных из стационара [2]. По данным В. Д. Чернецкого [11], в 62,8% случаев это происходит в первые 3 месяца, из них в 49,3% — в первый месяц. К преждевременной выписке нередко ведут изменения психики [8] и сопутствующий хронический алкоголизм

[7], которые влияют на отношение к болезни. Исследования, посвященные изучению отношения к болезни больных туберкулезом легких, были проведены в основном в доантибактериальном периоде и носили преимущественно описательный характер. В настоящее время сложилась диспропорция между уровнем соматического обследования больного и полнотой изучения его как личности [5]. В эру химиотерапии отношение к своей болезни пациентов с туберкулезом

легких вызывало научный интерес преимущественно со стороны психиатров [8]. В отечественной фтизиатрии имеются лишь единичные публикации на эту тему [1, 12], причем авторы применяли клинический метод, который, хотя и является наиболее достоверным, однако требует значительного времени и чаще недоступен врачам-фтизиатрам из-за их недостаточной подготовленности в области психиатрии и медицинской психологии [4].

В последние годы для выявления отношения к болезни начали применять экспериментально-психологические методики, среди них привлекает внимание личностный опросник Бехтеревского института (ЛОБИ). Исследования, выполненные с его помощью при различных соматических заболеваниях, показали высокую информативность и надежность названной методики.

Данный тест представляет собой модель мышления клинического психолога и потому позволяет диагностировать типы личностных реакций на болезнь у соматических больных врачами, не имеющими специальной подготовки в области психиатрии и медицинской психологии [3]. ЛОБИ имеет 12 шкал, с помощью которых можно определить отношение пациента к лечению, врачам и медперсоналу, а также понять, как пациент оценивает свое одиночество и будущее. Кроме того, ЛОБИ дает представление о некоторых жизненных функциях больного — сне, аппетите, самоочувствии, настроении. В основу психодиагностики положена классификация, предложенная А. Е. Личко и Н. Я. Ивановым [6]. Она включает следующие типы реакции на болезнь: тревожно-депрессивный, ипохондрический, меланхолический, паранойяльный, апатический, неврастенический, эгоцентрический, эйфорически-анозогнозический, дисфорический, эргопатический, сенситивный и гармоничный.

Нами обследованы 118 больных туберкулезом легких в возрасте от 20 до 59 лет, которых раньше не лечили. Очаговый процесс был обнаружен у 5 человек, инфильтративный — у 105, диссеминированный — у 4, туберкулома — у 3, экссудативный плеврит — у одного. Фаза распада установлена у 85 больных, бацилловыделение — у 98. Обследование проводили в первые 2—3 нед пребывания в стационаре.

Анализ полученных данных показал, что гармоничное, адекватное реагирование на болезнь без склонности преувеличивать ее тяжесть, но и без недооценки последней выявлено всего у 21,2% больных. Такие больные, за редким исключением, стремятся активно содействовать успеху лечения.

Среди аномальных типов отношения к болезни чаще встречался эргопатический тип (27,1%), характеризующийся уходом от болезни в работу, желанием лечиться

и обследоваться без отрыва от нее.

Сенситивный тип отношения к болезни был обнаружен у 19,5% пациентов. Больные с подобным типом чрезмерно опасались, что окружающие станут избегать их в связи с болезнью, считать неполноценными, пренебрежительно к ним относиться.

Эйфорически-анозогнозическое реагирование на болезнь имело место у 15,2% больных. При таком отношении к болезни пациенты легкомысленно относятся к лечению, у них нередко обнаруживается повышенное (иногда наигранное) настроение. Они часто отказываются от обследования и лечения или нарушают режим, хотя это может отрицательно сказаться на течении болезни. У больных туберкулезом, страдавших хроническим алкоголизмом, данный тип отношения к болезни встречался в 2 раза чаще, чем у пациентов, не состоящих на учете у нарколога.

У 13,5% больных был определен диффузный тип отношения к болезни, при котором сочеталось 3 и более типов. Для данных пациентов было характерно часто дезадаптивное поведение, проявлявшееся тревожно-депрессивным состоянием и беспокойством о своем здоровье.

Всем больным проводилось комплексное антибактериальное и патогенетическое лечение с включением в показанных случаях рифампицина, глюкокортикоидных и анаболических гормонов, туберкулинотерапии, УЗ, пирогенала, коллапсотерапии.

В соответствии с типом отношения к болезни 57 больным (основная группа) была назначена рациональная психотерапия. Остальные (61) составили контрольную группу. Обе группы были сопоставимы по характеру туберкулезного процесса с некоторым преобладанием (у больных основной группы) числа бациллярных и деструктивных форм.

В литературе имеются сообщения о показаниях и опыте применения различных методов психотерапии у больных туберкулезом легких [10, 12] преимущественно на санаторном этапе. Однако в этих работах приводятся лишь результаты влияния психотерапии на устранение невротических наслоений, вызванных болезнью. В них отсутствуют сравнительные данные о влиянии психотерапии на длительность и эффективность лечения туберкулеза — на частоту заживления деструкции и абциллирования, причем в большинстве исследований психотерапию проводили психиатры. В то же время в практической работе противотуберкулезных стационаров психиатры обычно являются лишь консультантами и не могут оказывать систематическую психотерапевтическую помощь таким больным.

Нами применялась методика рациональной психотерапии, направленная как на устранение нервно-психических нарушений,

вызванных заболеванием туберкулезом, так и на коррекцию неадекватных типов отношения к болезни.

У больных основной группы после психотерапии отмечена меньшая частота преждевременных выписок из стационара, чем у лиц контрольной группы. По медицинским показаниям больных выписывали, когда у них наступало рассасывание инфильтративных изменений, прекращалось бацилловыделение и закрывались полости распада. Выписка по инициативе больных или за нарушение режима в более ранние сроки считалась преждевременной.

Из 57 больных основной группы по показаниям выписаны 43 (75,4%), преждевременно — 14 (24,6%), в контрольной группе — соответственно 32,8% и 67,2% ( $P < 0,001$ ).

Поскольку в основной группе было 15 больных с сопутствующим хроническим алкоголизмом, а в контрольной — 24, мы проанализировали частоту преждевременных выписок в каждой группе. В основной группе среди больных, не состоявших на учете у нарколога, по показаниям выписаны 37 (88,1%) из 42, досрочно — только 5 (при этом один — через 4 мес, 2 — через 7, один — через 9); в контрольной группе — соответственно 16 (43,2%) и 21 (56,8%) из 37 больных ( $P < 0,01$ ). Это отразилось и на результатах лечения. Так, если в основной группе частота закрытия полостей к моменту выписки из стационара составила 84,8% (28 из 33), а абацилирование — 94,4% (34 из 36), то в контрольной группе — соответственно 48% (12 из 25) и 64,3% (18 из 28,  $P < 0,05$ ).

В группе больных-алкоголиков результаты психотерапии оказались менее выраженными. Из 15 больных, которым была проведена психотерапия, 9 выписаны преждевременно (при этом у 4 лиц в момент выписки из стационара сохранялась полость деструкции, у одного — бацилловыделение). Среди алкоголиков контрольной группы досрочно выписаны 19 больных из 24 (деструкция сохранялась у 10, бацилловыделение — у 6), однако продолжительность пребывания в стационаре больных с сопутствующим хроническим алкоголизмом все же была выше в основной группе ( $P < 0,05$ ). Если учесть тот факт, что на противоялкогольное лечение соглашаются всего около 3% больных туберкулезом [9], а 37,1% из них вскоре его прерывают [7], то психотерапия остается наиболее эффективным методом предупреждения нарушений режима у данной категории больных. Поэтому полученные нами результаты психотерапии у алкоголиков можно считать заслуживающими внимания.

После 3—4 мес пребывания в стационаре 45 больных основной и 18 больных конт-

рольной группы были обследованы повторно с помощью ЛОБИ. В основной группе гармоничный тип отношения к болезни выявлен у 53,3% больных, то есть в 2,5 раза чаще, чем при первичном обследовании ( $P < 0,001$ ). В контрольной группе достоверных различий не установлено.

## ВЫВОДЫ

1. Личностный опросник Бехтеревского института позволяет фтизиатрам, не подготовленным в области психиатрии и медицинской психологии, определить в течение короткого времени тип отношения к болезни у больных туберкулезом.

2. Только у 21,2% больных туберкулезом легких было отмечено адекватное реагирование на болезнь. В остальных случаях констатируются разнообразие типы отношения к болезни, обуславливающие преждевременное прекращение лечения в стационаре.

3. Проведение психотерапевтической коррекции неадекватных типов отношения к болезни позволяет сократить количество преждевременных выписок из стационара и увеличить частоту заживления полостей распада и абацилирования уже при первом поступлении больных в стационар.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Зайцев О. С. // Пробл. туб. — 1987. № 2. — С. 30—32.
2. Калинина Т. Я. // В кн.: Интенсификация противотуберкулезных мероприятий в современных эпидемиологических условиях. — Тез. докл. IV съезда фтизиатров Белорусской ССР. — Минск, 1980.
3. Карпова Э. Б. // Разработка и клинико-психологическая апробация методики исследования системы отношений у больных хроническими соматическими заболеваниями. — Автореф. канд. дисс. — Л., 1985.
4. Квасенко А. В., Зубарев Ю. Г. // Психология больного. — М., Медицина, 1980.
5. Улих С. С. // В кн.: Вопросы медицинской деонтологии и психотерапии. — Тез. докл. обл. науч.-практ. конф. — Тамбов, 1974.
6. Личко А. Е., Иванов Н. Я. // Невропатол. и психiatr. — 1980. — Т. 80. — С. 1195—1198.
7. Рудой Н. М., Чубаков Т. Ч. // Туберкулез легких и алкоголизм. — М., Медицина, 1985.
8. Сергеев И. И., Курбесова И. В. // Пробл. туб. — 1970. — № 4. — С. 52—57.
9. Уткин В. В., Дроздов Э. С., Огнев А. Е. и др. // Пробл. туб. — 1981. — № 10. — С. 9—12.
10. Хоменко А. Г. // В кн.: Психотерапия в курортологии. — Киев, Здоров'я, 1966.
11. Чернецкий В. Д. // Диспансерная работа противотуберкулезных учреждений. — Минск, 1981.
12. Чумак Д. И., Терещенко М. В. // В кн.: Основные направления совершенствования профилактики диагностики и лечения заболеваний легких. — Тез. респ. науч. конф. — Киев, 1985.

Поступила 28.03.88.



## ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КРЕСТЦОВЫХ СЕГМЕНТОВ СПИННОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ С ВЕРТЕБРОГЕННЫМ ПОДГРУШЕВИДНЫМ СИНДРОМОМ ПОЛОВОГО НЕРВА

Я. Ю. Попелянский, Г. А. Иваничев, С. Р. Ризаматова

Кафедра нервных болезней (зав.— проф. Я. Ю. Попелянский) Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института имени С. В. Курашова

Различные виды компрессионных поражений периферических нервов составляют около одной трети всех заболеваний периферической нервной системы. В литературе имеются указания на инфекционные или другие поражения полового нерва [6, 7]. В специальных работах, посвященных туннельным синдромам [1], о компрессии полового нерва не упоминается. Первое описание вертеброгенной пудендоневропатии было представлено в работах Я. Ю. Попелянского, С. Р. Ризаматовой [3] и С. Р. Ризаматовой, О. А. Гречко [5]. Среди различных сторон диагностики синдрома недостаточно разработанной остается оценка функционального состояния крестцовых сегментов спинного мозга.

Целью нашего исследования являлось изучение крестцовых рефлекторных ответов у больных с вертеброгенным поражением полового нерва. Регистрацию рефлексов, замыкающихся на уровне крестцовых сегментов, проводили в положении больного лежа на спине. Исследование выполняли на 4-канальном электромиографе М-42, позволяющем регистрировать ответ со значительным латентным периодом — до 500 мс. Для более точного различения вызванного ответа и потенциалов погружения мы применяли методику наложения нескольких ответов. Электрические ответы с мышц регистрировали на неподвижную фотобумагу при поперечной записи с разверткой 0,25 мм/мс. Стимуляционные электроды (накожные, биполярные) диаметром 5 мм располагали у основания тыла полового члена. Стимуляцию проводили справа и слева отдельно прямоугольными импульсами нарастающей интенсивности (выше порога ощущения, но ниже уровня дискомфорта) длительностью 0,5 мс и частотой 0,1 Гц. Регистрацию ответов осуществляли двумя игольчатыми электродами в толще бульбоспонгиозной мышцы с двух сторон. Обследовано 18 мужчин: 9 больных (возраст — от 27 до 50 лет) без пудендоневропатии (контрольная группа), страдавшие мочекаменной болезнью почки и находившиеся вне приступа, и 9 (возраст — от 48 до 62 лет) — с вертеброгенной пудендоневропатией. У мужчин контрольной группы крестцовые рефлекторные ответы при раздражении полового нерва были зарегистрированы нами в 100% случаев. В норме

крестцовый рефлекторный ответ, по нашим данным, состоит из двух компонентов: раннего и позднего (рис. 1). Ранний компонент ответа постоянен по форме, амплитуде, латентному периоду и длительности ответа при неизменной интенсивности раздражающего стимула. При нарастании силы раздражающего тока выше 5—10% порогового напряжения амплитуда ответа нарастает, латентный период несколько уменьшается. Мы предполагаем, что ранний компонент ответа является моносинаптическим. Справедливость такого предположения доказывается нашими наблюдениями.

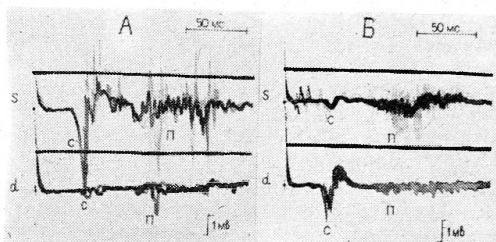


Рис. 1. Бульбоспонгиозный рефлекс в ответ на раздражение полового нерва в норме у больного Ф. Диагноз: мочекаменная болезнь (камень левой почки).

Обозначения: верхняя кривая — левая сторона, нижняя — правая сторона. С — спинальный ответ, П — полисинаптический ответ. А — электростимуляция слева. Перекрестный ответ справа — нижняя кривая; Б — электростимуляция справа, ответ справа — нижняя кривая, перекрестный ответ слева — верхняя кривая.

Б., 44 лет: латентный период раннего компонента ответа при 30 В составлял  $29,3 \pm 0,2$  мс, при 45 В —  $27,5 \pm 1,0$  мс; продолжительность этого компонента ответа — соответственно  $25,6 \pm 3,4$  и  $30,7 \pm 7,3$  мс.

Ч., 48 лет: латентный период раннего компонента ответа при 20 В —  $27,3 \pm 0,2$  мс, при 30 В —  $24,0 \pm 0$  мс; продолжительность ответа — соответственно  $20,2 \pm 0,6$  и  $24,0 \pm 0$  мс. Следовательно, сокращение латентного периода раннего компонента ответа при увеличении напряжения раздражающего стимула обусловлено увеличением продолжительности ответа. Поздний же компонент ответа, очевидно, имеет полисинаптическую природу и является спинальным [2, 4]. Данный рефлекс непо-

стоянен по форме, амплитуде, латентному периоду и продолжительности ответа.

В контрольной группе все показатели рефлекторного крестцового ответа (прямые и перекрестные) справа и слева не различались ( $P > 0,05$ ). В норме латентный период раннего компонента крестцового рефлекторного ответа составляет, по нашим данным, 25—30 мс.

У больных пудендоневропатией с ирритативно-гипертоническим типом сфинктерных нарушений намечалась тенденция к увеличению латентного периода лишь позднего компонента ответа на стороне поражения по отношению к здоровой ( $101,3 \pm 4,4$  и  $77,8 \pm 8,3$  мс;  $P < 0,05$ ). Электронейромиографические данные у этих больных (рис. 2) свидетельствовали об отсутствии структурных изменений в нерве, так как величины латентных периодов как раннего, так и позднего компонентов ответа и данные контрольной группы не различались ( $P > 0,05$ ). Не выявлено также различия в продолжительности ответа на здоровой и больной сторонах ( $25,3 \pm 3,8$  и  $28,2 \pm 4,0$  мс, норма —  $25,2 \pm 1,3$  мс;  $P > 0,05$ ). Средние показатели перекрестных крестцовых рефлекторных ответов у больных этой группы как на здоровой, так и больной сторонах и в норме друг от друга не отличались ( $P > 0,05$ ). Задержка мочеиспускания и дефекации происходит, вероятно, вследствие релейных включений дополнительных структур центральной нервной системы (на стороне поражения), не обязательных, но возможных для реализации функции сфинктеров. Потенция была снижена лишь у одного больного.

У всех пациентов с пудендоневропатией без сфинктерных нарушений при снижении потенции было отмечено увеличение латентного периода раннего компонента ответа по отношению к контрольной группе ( $38,6 \pm 4,4$  и  $27,4 \pm 0,6$  мс;  $P < 0,05$ ). Латентный период позднего компонента ответа у них был больше, чем в норме (соответственно  $116,9 \pm 8,7$  и  $90,2 \pm 5,8$  мс;  $P < 0,05$ ). Выражена тенденция к увеличению латентного периода полисинаптического ответа на большой стороне (соответственно  $116,9 \pm 8,7$  и  $95,8 \pm 2,3$  мс;  $P > 0,05$ ).

Приведенные данные свидетельствуют о том, что половые функции более ранимы, чем сфинктерные. Разница в продолжительности латентных периодов как раннего, так и позднего компонентов ответа по отношению к данным контрольной группы указывает на наличие структурных изменений на путях крестцово-сегментарных и спинально-стволовых рефлекторных дуг, а разница в длительности латентных периодов поздних компонентов ответа на больной и здоровой сторонах — на постоянное участие обеих сторон сегмента в осуществлении изучаемых крестцово-сегментарных рефлексов, тогда как в ствольных аппаратах намечается тенденция к латерализации этих процессов, к их временной диссоциации. Из 2 больных с пудендоневропатией без сфинктерных нарушений у одного было зарегистрировано отсутствие спинального (раннего компонента) ответа на большой стороне, у другого — двух компонентов ответа также на стороне поражения.

Таким образом, установлена возможность диагностики вертеброгенной пудендоневропатии с различными типами сфинктерных нарушений.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Берзиньш Ю. Э., Кравале И. А. // В кн.: Актуальные вопросы неврологии, психиатрии и нейрохирургии. — Т. 2. — Рига, 1985.
2. Иваичев Г. А. // Клиника, диагностика, механизмы развития и лечение миофасцикулярных гипертонических синдромов (локальный, мышечный гипертонус). — Автореф. докт. дисс. — М., 1986.
3. Попелянский Я. Ю., Ризматова С. Р. // В кн.: Спондилогенные и миогенные заболевания нервной системы. — Т. 61. — Казань, 1983.
4. Попелянский Я. Ю., Лернер С. Л., Иваичев Г. А. // Журн. невропатол. и психиатр. — 1983. — № 2. — С. 62—68.
5. Ризматова С. Р., Гречко О. А. // Казанский мед. ж. — 1986. — № 3. — С. 188—190.
6. Jenkner F. L. // Nerven. blockaden auf pharmakologischem und auf electricischem Weg. Springer — Verlag. — 1980, S. 55—56.
7. Siroky M. B., Sax D. S., Krane R. J. // J. Urol. — 1979. — Vol. 22. — P. 661—664.

Получено 22.12.87

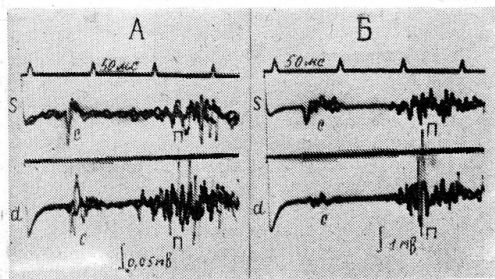


Рис. 2. Бульбоспонгиозный рефлекс в ответ на раздражение полового нерва при вертеброгенной пудендоневропатии у больного Р. Диагноз: компрессионная пудендоневропатия с ирритативно-гипертоническим типом сфинктерных нарушений. Верхняя кривая — большая сторона справа, нижняя — здоровая слева.

Обозначения: А — электростимуляция слева. Ответ слева — нижняя кривая, перекрестный ответ справа — верхняя кривая. Б — электростимуляция справа. Ответ справа — верхняя кривая, перекрестный ответ слева — нижняя кривая.

## АКТИВАЦИЯ ФАКТОРА XII СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

И. М. Баишев

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

Истоки современных представлений о контактной активации свертывания крови восходят к середине прошлого века. В 1862 г. Листер обратил внимание на тот факт, что овечья кровь, собранная в каучуковую пробирку, остается текучей значительно дольше, чем помещенная в стеклянную или керамическую чашку [35]. Было также замечено, что свертывание крови замедлялось в пробирках, покрытых изнутри маслом или вазелином. В итоге стали считать, что смачиваемые кровью поверхности контакта (стекло и т. п.) способствуют быстрой коагуляции жидкой крови или плазмы, а несмачиваемые (типа парафина), наоборот, замедляют процесс свертывания.

По мере открытия новых факторов свертывания крови полагали, что прокоагулянтное действие поверхности стекла опосредуется протромбином, антигемофильным глобулином, факторами VII или IX. Позже эти предположения путем тщательных экспериментов были отвергнуты, а основная ответственность за взаимодействие со стеклом возложена на открытый в 1953—1955 гг. фактор Хагемана, или фактор XII [35]. Впоследствии было установлено, что некоторые вещества несмачиваемой кровью поверхностью, например насыщенные жирные кислоты, активируют фактор Хагемана и способствуют свертыванию крови [12]. Однако оказалось, что внутренняя поверхность кровеносных сосудов, традиционно считавшаяся несмачиваемой и в силу этого предохраняющей кровь от коагуляции, смачиваема [8]. Поэтому современные авторы, оперируя понятием «чужеродная поверхность», подразумевают под этим любую поверхность, кроме неповрежденной эндотелиальной выстилки кровеносного сосуда.

Необходимо особо отметить актуальность исследований, посвященных проблеме контактирования разнообразных чужеродных поверхностей с кровью или ее составными частями. В настоящее время широкое распространение получили лечебные и диагностические методы, при реализации которых циркулирующая в организме кровь соприкасается с полимерными материалами (фторопласт, дакрон, полипропилен), целлофаном, стеклом, углями-сорбентами и т. д. Подобный контакт крови осуществляется на поверхностях имплантированных протезов клапанов сердца и сосудов, введенных в артерии и вены катетеров, ныне действующей аппаратуры для гемодиализа, искусственного кровообращения, гемосорбции и в экспериментальных образцах перспективных искусственных органов. Кроме того, донорская кровь и ее компоненты при заготовке, хранении, переработке и использовании также контактируют с отсутствующими в организме материалами. В результате на чужеродных поверхностях происходит адсорбция и деградация клеток крови и плазменных белков, ведущие к тромбированию сосудистых протезов и катетеров, снижению содержания клеток и белков в крови, ухудшению свойств консервированной крови. Поэтому тромбоз

резистентность является одним из важнейших критериев отбора материалов, используемых в создании контактирующего с кровью медицинского оборудования.

Центральная роль в опосредовании воздействия чужеродной поверхности на плазменные белки принадлежит фактору XII, называемому также контактным фактором. В последнее время выделяют особую контактную систему белков плазмы крови, в которую включают факторы XII и XI, прекалликреин (ПК) и высокомолекулярный кининоген (ВМК). Данные многочисленных лабораторных исследований свидетельствуют о способности белков контактной системы активировать внутренний и внешний пути образования протромбиназы, фибринолиз, кининогенез [20], участвовать в активации системы комплемента [45], превращать проренин в ренин [20], стимулировать хемотаксис нейтрофилов [29, 20]. Таким образом, в отличие от системы иммуноглобулинов, защищающей организм хозяина от проникновения чужеродных антигенов, контактная система во главе с фактором XII мобилизует ряд систем плазменных белков крови против проникновения разнообразных чужеродных субстанций как неорганического, так и органического происхождения.

Открытие белков контактной фазы связано с обнаружением у редких субъектов аномально продолжительного времени свертывания крови или плазмы. Однако функциональные гемокоагуляционные тесты позволяют улавливать только глубокие дефициты факторов свертывания и нечувствительны к ним уже при уровне 10—20% от их нормального содержания. Они широко используются на практике, так как наилучшим образом соответствуют природе естественных процессов; их выполнение несложно, не требует много времени, дефицитных реактивов и дорогостоящего оборудования. К этим методам относятся определение времени свертывания цельной крови, содержания фибриногена, тромбинового и протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинного времени, а также аутокоагуляционный тест и тест генерации тромбопластина [4]. С их помощью выявляют локализацию нарушения свертывания на определенном уровне, во внешней или внутренней ветви гемокоагуляционного каскада и проводят тонкую дифференциацию дефекта. Точное подтверждение дефицита того или иного фактора и установление его содержания производят с применением субстратных плазм с гарантированным глубоким дефицитом подозреваемого фактора свертывания.

Наиболее совершенными и точными методами определения контактных факторов являются иммунохимические и амидолитические. Так, используемый радиоиммунологический анализ позволяет обнаружить плазменный ПК или калликреин с минимального уровня (0,3%) и не дает перекрестных реакций с мочевым калликреином [40]. Комплексообразование с ВМК на результаты не влия-

ет, и даже ингибирование С1-ингибитором и  $\alpha_2$ -макроглобулином не мешает достаточно точно найти уровень калликреина, в то время как в их присутствии свертывающая активность калликреина инактивируется при 37° уже за 30 мин, когда гемокоагуляционные тесты провести практически невозможно. Комбинированное использование гемокоагуляционных и иммунохимических методов позволяет дифференцировать происхождение дефицита, а именно: установить, является ли последний результатом сниженной продукции белка-фактора свертывания, например при заболеваниях печени, или синтезируется функционально неактивный белок. Кроме того, уменьшенная активность фактора может возникать вследствие повышенной инактивации плазменными ингибиторами [13].

Со второй половины 70-х годов в научных и клинических лабораториях все шире используются синтетические пептидные хромо- и флюорогенные субстраты [11, 13, 31, 45], позволяющие непосредственно регистрировать амидолитическую активность факторов свертывания, в том числе и контактных. По сравнению с коагуляционными эти методы обладают важными преимуществами: они дают возможность сопоставлять данные различных лабораторий, выраженные в абсолютных единицах, обладают более высокой воспроизводимостью ( $\pm 2\%$ , а для гемокоагуляционных  $\pm 10\%$ ), лучше поддаются стандартизации и автоматизации. Препятствием к повсеместному применению синтетических пептидных субстратов является их сравнительно высокая стоимость. Кроме того, еще не созданы специфические пептидные субстраты для некоторых факторов, в том числе для прямого определения фактора XIIа в плазме крови. С этой целью применяются хромогенные субстраты H-D-Pro-Pho-Arg-pNA (S-2302) и Bz-le-Glu-Gly-Arg-pNA (S-2222), предназначенные соответственно для плазменного калликреина и фактора Ха [13].

С помощью указанных выше методов получены данные, правда, не всегда однозначные, свидетельствующие об участии факторов контактной системы в таких заболеваниях и синдромах, как артриты, аллергические реакции (в том числе бронхиальная астма), наследственный ангионевротический отек, карциноидный синдром, тропическая лихорадка, болезнь оперированного желудка, синдром острого отторжения пересаженной почки [39]. Уровень фактора XII в плазме крови падал при синдроме ДВС септического происхождения, циррозе печени, нефротическом синдроме, ишемии сердца, гипербеталипопротеинемии, бактериальном и экспериментальном анафилактическом шоках.

Обзорные статьи о контактной фазе свертывания крови, активизации участвующих в ней белков, их участии в физиологических и патологических процессах изложены в ряде отечественных журналов и монографий [6, 7, 9, 14, 15, 16]. За годы, прошедшие со времени этих публикаций, благодаря созданию высокоочищенных препаратов контактных факторов и применению наиболее современных методов исследований получены новые важные результаты. Один из первых выделенных препаратов бычьего фактора XII содержал практически полностью фрагментированный фактор и примеси сопутствующих белков [41] и поэтому мог быть использован лишь в функциональных коагуляционных пробах. Для изучения физико-химических и иммунохимических свойств белков, их взаимодействий тре-

бовался значительно более чистый материал, получение которого стало возможным к 80-м годам. Например, по данным работы, опубликованной в 1984 г. [47], содержание активных форм в факторе XII составляло 0,08%, в прекалликреине — 0,1%, а в исследовании, выполненном авторами несколько раньше [43], перекрестное загрязнение одного компонента контактной системы другим равнялось 0,01%. Из используемых методов в качестве примера можно привести приемы из двух известных работ [22] и [32]. Авторы первой работы аутоактивацию фактора XII изучали методом электрофореза меченого радиоактивным изотопом белка. При этом способе образующийся активный центр фермента метят другим изотопом, с отличающимися от первого свойствами. В результате становится возможной дифференциация образующихся фрагментов. Во второй работе метод иммуноблоттинга применяли для обнаружения микроколичеств (0,3 нг) фактора XII и ПК, принадлежащих им фрагментов и продуктов их связывания с ингибиторами в активированной контактом цельной плазме крови и других комплексных смесях. Авторы утверждают, что иммуноблоттинг предпочтительнее в том случае, когда включение радиоактивной метки с целью проследить судьбу белковой молекулы может вызвать повреждение зимогена.

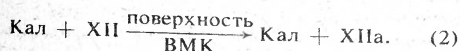
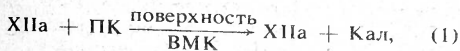
Вещества, контакт с которыми приводит к активации фактора XII и связанных с ним веществ, внешне очень различны. Среди них встречаются как органические, так и неорганические, растворимые и нерастворимые. В настоящее время считается доказанным, что адсорбция на поверхности веществ-активаторов происходит вследствие взаимодействия отрицательно заряженных (анионных) поверхностей с несущими положительный электрический заряд аминокислотными остатками в молекулах фактора XII и ВМК [43]. Показано, что связанный с анионной поверхностью фактор Хагемана в 500 раз более чувствителен к протеолиту калликреином, в 100 раз — плазмином и в 30 раз — фактором XIIа, чем в жидкой фазе [27]. Недавно было установлено, что растворимый активатор эллаговой кислоты образует в водных растворах со следовыми количествами ионов  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$  медленно оседающие микроагрегаты, действующие подобно нерастворимым активаторам фактора XII [17].

В последнее время вместо нерастворимых активаторов типа каолина часто применяют растворимые в воде прозрачные активаторы, позволяющие исследовать процесс контактной активации фотометрически с помощью хромогенных субстратов [47]. Хотя у используемых в подобных опытах декстрансульфата и сульфатидов нет видимой поверхности, однако имеющиеся в их составе отрицательные сульфогруппы непосредственно способствуют взаимодействию с контактными белками и их активации. Получены данные, что полисахариды наиболее эффективны как активаторы, когда обладают высокой молекулярной массой (свыше 320 кД) и содержат не менее 16% сульфогрупп [42]. Высокие активаторные свойства сульфатидов также обеспечиваются большими размерами образующихся мицелл и эфирными сульфогруппами. Данные биологические субстанции являются потенциальными биологическими активаторами, так как сульфатиды присутствуют в значительном количестве в мозге и почках млекопитающих, мембранах эритроцитов, а полисахаридсульфаты — в экстрацеллюлярном матриксе.

Авторы, исследовавшие ускоряющий эффект



сульфатидов на активацию фактора XII плазменным калликреином, полагают, что кроме увеличения чувствительности к протеолизу, связанного с активатором фактора XII, облегчается образование энзим-субстратного комплекса при одновременном связывании сульфатидами калликреина и фактора XII [38]. Принципиально важно то, что при соприкосновении отрицательно заряженных веществ с плазмой крови или с очищенными контактными факторами на анионной поверхности осуществляется их концентрация и создаются условия для активирующих взаимодействий. Энзиматическая активность фактора XIa неизбежно приводит к возникновению калликреина и наоборот (рис. 1). Таким образом, процесс реципрокной активации контактных ферментов протекает по принципу положительной обратной связи. Механизм реципрокной активации может быть представлен следующими уравнениями:



Хотя в приведенной схеме (уравнение 2, рис. 1) на месте калликреина мог бы быть и фактор XIa, все же роль активирующего энзима отдана первому, так как и концентрация в плазме крови, и способность активировать фактор XII у калликреина значительно выше [19, 30]. Важнейшей и до конца не решенной остается проблема пусковой активности. Какой энзим в результате чего активируется первым? Недавно установлена возможность энзиматической аутоактивации фактора XII, то есть осуществления реакции вида:



Аутокаталитический механизм возникновения фактора XIa является альтернативным механизму реципрокной активации фактора XII с участием плазменного калликреина. С выявлением аутоактивации фактора XII стало принципиально возможным объяснение функционирования внутренней ветви гемокоагуляционного каскада при дефицитах типа Флетчера и Фитцджеральда (соответственно по плазменному прекалликреину и высокомолекулярному кининогену).

Существуют и другие вероятные гипотезы возникновения активности фактора XII, которые выдвигались и отстаивались авторами в последние 7—12 лет; 1) конформационная активация при адсорбции на вещество-активатор и специфическое неферментативное расщепление-активация на поверхности активатора; 2) энзиматическая аутоактивация; 3) субстратиндуцированный катализ.

Автором большинства публикаций, посвященных разработке первой гипотезы, является О. Рагноф. Согласно этой гипотезе, при экспозиции фактора XII с контактными активаторами происходит особое конформационное изменение молекулы, подтверждаемое соответствующими исследованиями [21, 25, 33], и открывается активный центр фермента [36]. Активация путем неэнзиматического расщепления контактной поверхностью, представляющая более позднее развитие данной гипотезы, предполагает, в отличие от обратимого конформационного перехода, дальнейшее глубокое и необратимое изменение с нарушением первичной структуры белка — расщепление полипептида [23]. Подобную активацию фактора

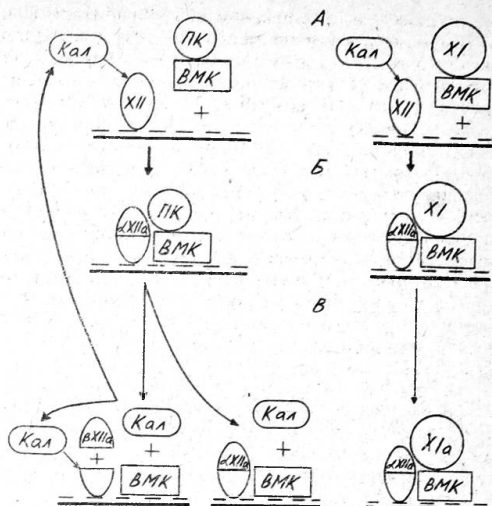


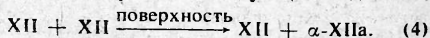
Рис. 1. Предполагаемый механизм взаимодействий контактных факторов на поверхности.

А — связанный с отрицательно заряженной поверхностью фактор XI активируется плазменным калликреином; прекалликреин и фактор XI доставляются на поверхность в виде комплексов с высокомолекулярным кининогеном; В — фактор  $\alpha$ -XIIa и комплексы ПК — ВМК или фактор XI — ВМК струптировались на поверхности; В — образующийся на поверхности калликреин диссоциирует в жидкую фазу и осуществляет реципрокную активацию фактора XII или его дальнейшее расщепление в фактор  $\beta$ -XIIa либо участвует в кининогенолизе; активный фактор XI действует без диссоциации с поверхности.

XII эллаговой кислотой фиксировали по появлению коагуляционной, амидолитической активностей и по фрагментации молекулы [37]. Кукурузный ингибитор фактора XIIa — КИФХIIa [28] и антисыворотка к фактору XII полностью угнетали амидолизис, а КИФХIIa предотвращал и фрагментацию молекулы. Добавление к смеси фактора XII и эллаговой кислоты ингибитора трипсина из соевых бобов с целью блокирования возможных следов калликреина и плазмина не смогло предотвратить генерацию амидолитической активности и фрагментацию фактора XII, что исключало ответственность примесных протеаз за активацию фактора XII и последующее проявление активности фактора XIIa. Аналогичные результаты — генерация амидолитической и прокоагулянтной активности, ограниченный протеолиз — были получены при инкубации фактора XII с сульфатидами или каолином, которые в сравнении с эллаговой кислотой являлись даже лучшими активаторами [23, 24].

Перед рассмотрением гипотез аутоактивации и субстратиндуцированного катализа следует отметить, что при интерпретации результатов некоторые авторы используют концепцию «активного зимогена». Они исходят из результатов исследования, в котором показано, что однопочечные фактор XII и ПК инкорпорируют  $^3\text{H}$  диизопротилфторфосфат с константой скорости второго порядка, равной  $0,24 \text{ M}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ , а у двухцепочечного фактора  $\alpha$ -XIIa эта величина равна  $150\text{—}170 \text{ M}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$  [27].

Первая работа об аутоактивации кроличьего фактора XII была опубликована в 1979 г. [49]. Кроме реакции согласно уравнению 3 авторы считают возможной реакцию следующего вида:



Заключение об этом было сделано после обнару-

жения расщепления-активации в присутствии 10 000 молярного избытка диизопропилфторфосфата. То, что в таких условиях фактор XII, связанный с каолином, равномерно расщепляется со скоростью 0,1% в минуту, было принято за активность зимогена — фактора XII. Для расщепления фактора XII, связанного с контактной поверхностью, имелось оптимальное соотношение каолин/фактор XII; поэтому был сделан вывод, что генерация фактора  $\alpha$ -XIIa происходит путем взаимодействия молекул фактора XIIa на поверхности контакта, а не просто адсорбции. О протекании реакции согласно уравнению 3 судили по

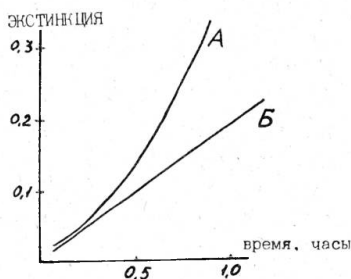


Рис. 2. Разложение хромогенного субстрата фактором XIIa: в кварцевой кювете (А), в пластиковой кювете (Б).

инкубационному опыту — итоговое превращение фактора XII (он был помечен изотопом <sup>125</sup>I) в фактор XIIa было прямо пропорционально действующей концентрации фактора  $\alpha$ -XIIa.

Другие группы исследователей развивают аутоактивационную концепцию, используя в своих экспериментах факторы свертывания из человеческой плазмы крови. В отличие от предыдущей работы, они ограничивают понятие аутоактивации только реакцией 3.

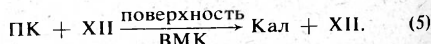
Согласно опытам [34], аутоактивация фактора XII происходила в присутствии каолина и не шла в растворе, а ее скорость была прямо пропорциональна количеству фактора XIIa в смеси. В исследовании ряда авторов [44] было впервые установлено, что ответственным за ауторасщепление является форма фактора XIIa, способная контактировать с анионной поверхностью, — фактор  $\alpha$ -XIIa. В опытах связанный со стеклом фактор XII подвергался расщеплению только при добавлении  $\alpha$ -XIIa, но не  $\beta$ -XIIa и не самостоятельно в контроле. При инкубации фактора XII с хромогенным субстратом в пластиковой кювете был получен линейный рост экстинкции, а в кварцевой кювете регистрируемая кривая гидролиза субстрата была экспоненциального вида (рис. 2). Ускорение роста экстинкции со временем в последнем случае трактуется авторами как проявление природы активного энзима в соответствии с уравнением 3. Математический анализ кривых роста экстинкции позволил сделать вывод, что вследствие своего экспоненциального характера они отражают рост количества активного энзима — фактора XIIa, а не присутствие постоянного количества примесной протеазы.

В другой лаборатории, используя в качестве активатора сульфатиды и декстрансульфат, показали, что полученные в опытах кривые хорошо согласуются с предположенной математической моделью ферментативной аутоактивации фактора XII в диапазоне 0,5—90% расщепления фактора XII, и только в области 0,02—0,5% имеется неустраиваемое «непопадание» экспериментальных

точек на расчетную кривую [48]. Скорость аутоактивации определяется соотношением факторов XII и  $\alpha$ -XIIa, связанных с сульфатидами; оптимальный pH для реакции аутоактивации составляет 7,4.

В работе [47] с использованием высокоочищенных человеческих факторов свертывания крови установлены кинетические константы реакции реципрокной активации и аутоактивации фактора XII (уравнения 1, 2, 3) и соответствие их кинетическому механизму Михаэлиса-Ментен.

Гипотеза субстратиндуцированного катализа заключается в том, что при совместной адсорбции на контактную поверхность с высокоспецифическими субстратами — прекалликреином и фактором XI — фактор XII претерпевает субстратиндуцированную конформационную перестройку, вскрывающую активный центр; после этого происходит активирующий протеолиз ПК и фактора XI [26, 30]. Обнаружено, что человеческий и бычий фактор XII обладают амидолитической активностью менее 0,5% от таковой у фактора  $\alpha$ -XIIa. В то же время и фактор XII, и фактор  $\alpha$ -XIIa с одинаковой скоростью активируют фактор XI и ПК, адсорбированные в комплексах с ВМК [26]. Авторы работы [46] подтверждают возможность субстратиндуцированного катализа и отвергают концепцию аутоактивации фактора XII. По их данным, бычий фактор XII в кварцевой кювете не разлагает ни хромогенный субстрат S-2302, ни специфический флюорогенный субстрат, и лишь при добавлении к фактору XII фактора XIIa происходит линейное, без ускорения, разложение флюорогенного субстрата. При инкубации фактора XII и ПК в присутствии ВМК и каолина ферментативные активности калликреина и фактора XIIa возникают последовательно с незначительной фазой задержки, причем ингибитор калликреина тризидол блокирует генерацию фактора XIIa, а КИФХIIa не может предотвратить образование калликреина. По мнению авторов, инициальной контактной реакцией является протеолитическая атака фактора XII на прекалликреин:



В этой реакции субстратиндуцированного катализа в качестве субстрата выступает прекалликреин, а не фактор XII. Ход рассуждений таков — тризидол блокирует получающийся калликреин и его дальнейшее участие в реакции типа 2, ведущее к появлению фактора XIIa. В отсутствие же тризида вследствие за калликреином активируется фактор XII, а возникающий фактор XIIa ускоряет активацию ПК.

Во многих цитированных статьях имеются сведения, поддерживающие концепцию реципрокной активации фактора XIIa и калликреина. Однако в условиях плазмы крови, являющейся многокомпонентной системой, фактор XIIa может пелучаться не только путем реципрокной активации. В исследовании, выполненном автором настоящей обзора, изучалось соотношение реципрокной аутопротеолитической активации фактора XII в плазме крови. В результате было установлено, что генерация активных энзимов контактной фазы свертывания, фактора XIIa и калликреина при контакте человеческой плазмы крови с чужеродной поверхностью осуществляется преимущественно (не менее 93%) по механизму реципрокной активации. Вклад ферментативной аутоактивации фактора XII составляет не более 7% [10].

Специфическое ингибирование фактора XIIIa ингибитором КИФХIIa приводит к замедлению активируемого контактом фибринолиза [1] и к снижению холодовой активации фактора VII в человеческой плазме крови [3]. Торможение реципрокной и аутопротеолитической активации фактора XII контрикалом и КИФХIIa не предотвращает уменьшения активности факторов V и VII в стабилизированной плазме крови при хранении [2]. Это свидетельствует о том, что снижение их активности в консервированной плазме крови происходит путем, отличающимся от потребления указанных факторов в гемокоагуляционном каскаде.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Башев И. М. // Казанский мед. ж. — 1984. — № 3. — С. 230.
2. Башев И. М. // Казанский мед. ж. — 1985. — № 6. — С. 449.
3. Башев И. М., Зубаиров Д. М. // Гематол. и трансфузиол. — 1986. — № 4. — С. 32.
4. Балуда В. П., Баркаган З. С., Гольдберг Е. Д. и др. // Лабораторные методы исследования системы гемостаза (под ред. Е. Д. Гольдберга). — Томск, Томский медицинский институт, 1980.
5. Баркаган З. С. // Руководство по гематологии (под ред. А. И. Воробьева). — Т. 2. — М., Медицина, 1985.
6. Бышевский А. Ш., Кожевников В. Н. // Свертываемость крови при реакции напряжения. — Свердловск, Средне-Уральское книжное изд-во, 1986.
7. Дзизинский А. А., Гомазков О. А. // Кинины в физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы. — Новосибирск, Наука, 1976.
8. Зубаиров Д. М. // Свертываемость крови. — Казань, изд-во КГУ, 1966.
9. Зубаиров Д. М. // Биохимия животных и человека. Свертывание крови и фибринолиз/АН УССР, Институт биохимии им. А. В. Палладина. — Вып. 6. — Киев, Наукова думка, 1982.
10. Зубаиров Д. М., Башев И. М., Михайлов В. Н. // Казанский мед. ж. — 1986. — № 5. — С. 362.
11. Кавешникова Б. Ф. // Проблемы и гипотезы в учении о свертывании крови (под ред. О. К. Гаврилова). — М., Медицина, 1981.
12. Калишевская Т. М. // Регуляция жидкого состояния крови и ее свертывания. — М., Изд-во МГУ, 1982.
13. Нарушения реакцией образования тромбина. Перев. с англ. (под ред. Р. У. Колмена). — М., Медицина, 1988.
14. Попова Л. Г. // Казанский мед. ж. — 1977. — № 2. — С. 11.
15. Попова Л. Г. // Успехи физ. наук. — 1980. — № 1. — С. 47.
16. Федорова З. Д., Петрова С. И., Падаян А. В. // Казанский мед. ж. — 1981. — № 3. — С. 70.
17. Bock E. B., Srinivasan K. R., Shore J. D. // Biochemistry. — 1984. — Vol. 30. — P. 1065.
18. Bouma B. N., Griffin J. H. // Blood. Coagulation. Eds. R. F. A. Zwaal and H. C. Hemker. — 1986. — P. 103.
19. Cochrane C. G., Revak S. D., Wuepper K. D. // J. Exp. Med. — 1973. — Vol. 52. — P. 1564.
20. Cochrane C. G., Griffin J. H. // Advances in Immunology. — New-York e. a. — 1982. — Vol. 33. — P. 241.
21. Donaldson V. H., Ratnoff O. D. // Science. — 1965. — Vol. 150. — P. 754.
22. Dunn J. T., Silverberg M., Kaplan A. P. // J. Biol. Chem. — 1982. — Vol. 257. — P. 1779.
23. Espana F., Ratnoff O. D. // J. Lab. clin. Med. — 1983. — Vol. 102. — P. 31.
24. Espana F., Ratnoff O. D. // J. Lab. clin. Med. — 1983. — Vol. 102. — P. 487.
25. Fair B. D., Saito H., Ratnoff O. D., Rippon W. B. // Proc. Soc. Exp. Biol. — 1977. — Vol. 155. — P. 199.
26. Fujikawa K., McMullen B., Heimark R. L. et al. // Protides of the Biol. Fluids. Proc. 28-th Colloq./Ed. H. Peeters. — Oxford et al., 1980.
27. Griffin J. H., Beretta G. // Proc. Intern. Symp. Kinins/Eds. S. Fujii et al. — New-York, 1979.
28. Hojima Y., Pierce J. V., Pisano J. J. // Thromb. Res. — 1980. — Vol. 20. — P. 149.
29. Kaplan A. P., Kay A. B., Austen K. F. // J. Exp. Med. — 1972. — Vol. 135. — P. 81.
30. Kistiel W., Fujikawa K. // Behring Inst. Mitt. — 1983. — № 73. — P. 29.
31. Lottenberg R., Christensen H., Jackson C. M., Coleman P. L. // Methods in Enzymology/Ed. L. Lorand. — 1981. — Vol. 80.
32. Lammle B., Beretini M., Griffin J. H. // Anal. Biochem. — 1985. — Vol. 156. — P. 118.
33. McMillin C. R., Saito H., Ratnoff O. D., Walton A. G. // J. clin. Invest. — 1974. — Vol. 54. — P. 1312.
34. Miller G., Silverberg M., Kaplan A. P. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1980. — Vol. 92. — P. 803.
35. Ratnoff O. D. // Progress in Hematology/Eds. E. B. Brown, C. V. Moore. — New-York et al., 1966.
36. Ratnoff O. D., Saito H. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1979. — Vol. 76. — P. 1461.
37. Ratnoff O. D., Saito H. // J. Lab. clin. Med. — 1982. — Vol. 100. — P. 248.
38. Rosing J., Tans G., Griffin J. H. // Eur. J. Biochem. — 1985. — Vol. 151. — P. 531.
39. Saito H. // Sem. Thrombos. Hemostas./Ed. E. F. Mammen. — 1987. — Vol. 13. — P. 36.
40. Saito H., Poon M.-C., Vicic W. et al. // J. Lab. clin. Med. — 1978. — Vol. 92. — P. 84.
41. Schoenmakers J. G., Kurstjens R. M., Haanen C., Zilliken F. // Thromb. Diath. Haemor. — 1963. — № 9. — P. 546.
42. Shimada T., Sugo T., Kato H. et al. // J. Biochem. — 1985. — Vol. 97. — P. 429.
43. Silverberg M., Nicoll J. E., Kaplan A. P. // Thromb. Res. — 1980. — Vol. 20. — P. 173.
44. Silverberg M., Dunn J. T., Garen L., Kaplan A. P. // J. Biol. Chem. — 1980. — Vol. 255. — P. 7281.
45. Spaethe R. Haemostasis: Physiology, Pathophysiology, Diagnostics. — AHS/Deutschland GmbH. — 1985. — P. 168.
46. Sugo T., Hamaguchi A., Shimada T. et al. // J. Biochem. — 1985. — Vol. 92. — P. 689.
47. Tankerslay D. L., Finlayson J. S. // Biochemistry. — 1984. — Vol. 23. — P. 273.
48. Tans G., Rosing J., Griffin J. H. // J. Biol. Chem. — 1983. — Vol. 258. — P. 8215.
49. Wiggins R. C., Cochrane C. G. // J. Exp. Med. — 1979. — Vol. 150. — P. 1122.

Поступила 11.07.88.

## ТКАНЕВОЙ ТРОМБОПЛАСТИН

Р. Ф. Байкеев

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

Появление в кровяном русле тканевого тромбопластина (фактор III, тканевой фактор) приводит к одному из наиболее опасных неспецифических нарушений гемокоагуляции — диссеминированно-внутрисосудистому свертыванию крови (ДВС). Хотя компоненты тромбопластической реакции известны, до настоящего времени не детализована молекулярная организация тканевого тромбопластина в той мере, которая необходима для понимания инициации внешнего пути свертывающей системы крови.

Тромбопластическим действием обладают мембраны клеток, способные активировать фактор VII свертывающей системы плазмы крови в присутствии  $Ca^{2+}$  [16]. Раздельно белковая и липидная части мембран лишены тромбопластической активности. Из всей массы мембранных белков определяющую роль в проявлении гемокоагуляционной активности фактора III играет интегральный гликопротеид — апопротеид III с молекулярной массой 43 000—47 000 дальтон [6, 8]. Электронно-микроскопически тканевой тромбопластин представляет собой концентрически организованные мембранные структуры. Тканевой тромбопластин образует очень стабильный стехиометрический комплекс с фактором VII (1:1) в присутствии  $Ca^{2+}$  [5], где фактор VII трансформируется в свою активную форму — фактор VIIa [16]. Не удается вызвать диссоциацию этого комплекса. Фактор VII можно выделить из этого комплекса только после разрушения фосфолипидной части тромбопластина фосфолипазой С. Сам фактор VII при этом не повреждается: при добавлении новых порций тканевого тромбопластина он реактивируется.

Комплекс тромбопластин — фактор VIIa инициирует реакции и внутреннего пути системы свертывания плазмы крови посредством активирования фактора IX в фактор IXa путем протеолитического расщепления связей arg146-ала147 и arg181-вал182 с отщеплением активационного пептида в 10 000 дальтон [19]. Эта связь может служить объяснением сравнительно слабой кровотоковости у людей с врожденными нарушениями начальной части внутреннего пути свертывания (дефицит факторов XII, XI, прекалликреина, высокомолекулярного кининогена).

Основными объектами исследования в процессе изучения структуры тромбопластина являются: 1) молекулярная организация плазматических мембран клеток, способных синтезировать апопротеид III; 2) препараты тканевого тромбопластина из головного мозга, легких и плаценты как органы, обладающие высокой удельной тромбопластической активностью; 3) модельные системы путем рекомбинации высокоочищенных препаратов апопротеида III и бинарных, тройных или поликомпонентных смесей липидов.

В целом клетки можно разделить на три категории: постоянно синтезирующие апопротеид III (трофобласты, клетки глиомы), приобретающие эту способность после индукции различными биохимическими агентами (моноциты, макрофаги, эндотелиальные клетки), лишённые способности

синтезировать апопротеид III (лимфоциты, гранулоциты).

Форболовые диэстеры из ряда опухолевых промоторов, из которых наиболее активен 12-О-тетрадеканойлфорбол-13-ацетат, являются стимуляторами возрастания тромбопластической активности ряда клеток, включая фибробласты [10]. Пределы возрастания тромбопластической активности клеток весьма велики. Например, тромбопластическая активность эндотелиальных клеток при инкубации с  $\alpha$ -тромбином увеличивается в 12 раз, а с эндотоксином — в 60 раз. Менингококковая инфекция вызывает 300-кратное возрастание тромбопластической активности моноцитов человека [18]. В клинических исследованиях наблюдалась строгая корреляция между повышением уровня фибринопептида А в крови и прокоагулянтной активностью моноцитов. Указанное возрастание активности на 40—60% ингибируется актиномицином-D или  $\alpha$ -аманитином, что свидетельствует об участии РНК и белкового синтеза. Кроме этого, на процесс синтеза апопротеида III влияет уровень циклических нуклеотидов, внутриклеточных ионов  $Ca^{2+}$  и трансметилирование [20]. Возрастание тромбопластической активности клеток является причиной тромбозов в воспаленных органах и в некоторых случаях при злокачественных опухолях, миеломоноцитарной лейкемии, гломерулонефритах, ревматоидных артритах и синдроме ДВС [14]. Даже 20—40-кратное увеличение тромбопластической активности клеток, имеющих контакт с циркулирующими в кровяном русле факторами гемокоагуляции, приводит к летальному исходу [18].

Повышение тромбопластической активности клеток можно объяснить несколькими причинами. Во-первых, увеличением количества центров связывания фактора VII на поверхности клеток в ходе синтеза апопротеида III. Показано, что 60—80% вновь синтезированного апопротеида III в структуре плазматических мембран моноцитов экспонировано на поверхности клетки [17]. Во-вторых, большинство из биохимических агентов, усиливающих тромбопластическую активность клеток, обладает многообразными воздействиями на плазматическую мембрану, проявляющимися в усилении синтеза фосфолипидов, возрастании жидкости мембраны, а также изменениями в морфологии, свойствах роста и гликопротеидах клеточной поверхности. Указанные изменения могут вызывать фрагментацию плазматических мембран в виде везикул [11] и появление в кровяном русле активных комплексов между фактором VII/VIIa и фосфолипидами [14]. В-третьих, возможно, моноциты и мононуклеарные клетки периферической крови после стимулирования биохимическими агентами синтезируют факторы VII, V и выделяют их в активной форме на своей поверхности [22].

Препараты мембран, обладающие высокой удельной тромбопластической активностью, в частности тромбопластин из головного мозга человека, находят широкое применение в экспериментальных и клинических лабораториях, занимающихся изучением гемокоагуляции. Образцы тканевого тром-



бопластина, полученные из разных органов и даже разных видов млекопитающих, идентичны препарату тканевого тромбопластина из головного мозга человека по ряду критериев: 1) нейтрализация специфическими антителами к апопротеиду III из мембран головного мозга; 2) инактивация очищенной фосфолипазой С (КФ 3.3.4.3); 3) отсутствие ускорения гемокоагуляции в плазме с дефицитом фактора VII. Однако максимальная гемокоагуляционная активность тромбопластина проявляется в системах с гомологичной плазмой.

Видовая специфичность тканевого тромбопластина определяется его белковым компонентом — апопротеидом III. Из всех аминокислот в структуре апопротеидов фактора III, полученных из различных органов и даже разных видов животных, около 40 моль% приходится на долю гидрофобных аминокислот. Показано, что апопротеид III, подобно другим мембранным белкам, имеет неупорядоченную структуру с малым содержанием  $\alpha$ - и  $\beta$ -конформаций. Гипотетически в структуре апопротеида III выделяются 3 различных домена [21]: вневлеточный (с 1 по 219-й аминокислотный остаток), гидрофобный (с 220 по 242-й остаток) и цитоплазматический (с 243 по 263-й остаток). Наличие маннозы в составе апопротеида III коррелирует со способностью фактора III связывать конканавалин А, так как известно, что последний может вступать в связь с  $\alpha$ -D-глюкопиранозильными или  $\alpha$ -D-маннопиранозильными остатками. Установлено, что конканавалин А взаимодействует с фактором III и ингибирует его гемокоагуляционную активность. При этом одновременно изменяются и адгезивные свойства клеток, хотя тканевой тромбопластин не является синонимичным с центрами адгезии на клеточной поверхности [24]. По данным трансмиссионной электронной микроскопии, тканевой тромбопластин не подвергается никаким внешним различиям и изменениям в ходе гемокоагуляции.

До настоящего времени считалось, что апопротеид III проявляет свое прокоагулянтное действие будучи внедренным только в бислойную фосфолипидную мембрану [5]. Проведенные нами исследования показали, что электронно-микроскопически основная масса вещества в препарате тканевого тромбопластина из головного мозга человека представлена детритом, состоящим из конгломератов липопротеидных комплексов. Сохранены лишь отдельные мембраноподобные структуры. По данным  $^{31}\text{P}$ - и  $^1\text{H}$ -ЯМР-исследований, фосфолипиды организованы в гексагональную ( $\text{H}_{11}$ ) лиотропную мезофазу. Наружу экспонировано 10—20% полярных головок фосфолипидов, а остальная часть находится внутри конгломерата, где она образует как чисто липидные гексагональные цилиндры, так и комплексы с белками [2]. По данным  $^{31}\text{P}$ -ЯМР-исследований микросомальной фракции печени (мембранных структур, обладающих тромбопластической активностью), фосфолипиды в этих препаратах организованы в мицеллярную лиотропную мезофазу. Более того, переход фосфолипидов из мицеллярной в биламеллярную мезофазу приводит к снижению тромбопластической активности препаратов микросом [13]. Таким образом, организация фосфолипидного компонента мембран, обладающих активностью фактора III, в бислойную структуру, по всей вероятности, не является непременным условием для проявления их гемокоагуляционной активности.

Активность тканевого тромбопластина, полученного рекомбинацией апопротеида III и фосфолипидов, зависит от пропорции рекомбинируемых частей. Оптимальное молекулярное соотношение

фосфолипид : очищенный апопротеид III варьирует в широких пределах и по одним данным составляет 80 [7], а по другим — 30 000 [6] и даже 86 300 [5]. Это соотношение увеличивается по мере возрастания степени очистки апопротеида III.

На основании имеющихся в настоящее время данных можно полагать, что попытки выделить специфический индивидуальный фосфолипид, участвующий в свертывании крови, не удалось. Фосфатидилэтанолламины и фосфатидилхолины составляют основную часть липидов, участвующих в свертывании крови. Включение небольшого количества фосфатидилсерина оказалось очень важным для получения препарата, обладающего высокой тромбопластической активностью. В исследованиях методом  $^{31}\text{P}$ -ЯМР показано, что добавление апопротеида III к смеси фосфатидилэтанолламина и фосфатидилхолина приводит к иммобилизации на белке полярных головных групп этих липидов [12]. За счет отрицательного заряда в присутствии ионов  $\text{Ca}^{2+}$  фосфолипиды в структуре тканевого тромбопластина притягивают факторы II, VII, X, а также фактор V. По данным  $^{31}\text{P}$ -ЯМР-исследований, ионы  $\text{Ca}^{2+}$  при взаимодействии с тканевым тромбопластином не изменяют фазового состояния липидов, однако при этом возрастает ригидность фосфолипидного компонента [1]. Отдельно белковый компонент тромбопластина связывает ионы  $\text{Ca}^{2+}$  слабо, а в мембранных тромбопластических структурах выявлено наличие сильных ( $K_d=5 \cdot 10^{-6}\text{M}$ ), средних ( $K_d=3 \cdot 10^{-6}\text{M}$ ) и двух типов слабых центров связывания ионов  $\text{Ca}^{2+}$  [23].

Структурная организация модельных систем отличается от таковой нативных мембранных структур, обладающих тромбопластической активностью. Подтверждением этого являются следующие экспериментальные данные.

1. Суммарная тромбопластическая активность ацетонového порошка из головного мозга составляет  $4 \times 10^4$  единиц тканевого тромбопластина на 1 г препарата, а экстракция апопротеида III с последующей релипидацией увеличивает этот показатель до  $8 \times 10^5$  единиц, то есть в 20 раз [6].

2. Воздействие трипсина, химотрипсина и тромбина не изменяет прокоагулянтной активности очищенного апопротеида III [6], хотя в структуре исходного препарата тканевого тромбопластина из головного мозга модификация белкового компонента протеолитическими ферментами (папаином или трипсином) существенно снижает гемокоагуляционную активность тромбопластина [3, 4].

3. Радиоактивно меченный фактор VII и антитела к апопротеиду III были использованы как гистохимические маркеры для определения локализации тканевого тромбопластина. В этих экспериментах было показано, что центры связывания фактора VII, предполагаемого маркера для тромбопластической активности, и иммунные детерминанты расположены на наружной поверхности плазматической мембраны эндотелиальных клеток [15]. Однако в структуре липидного бислоя, полученного обработкой фосфолипидов ультразвуком, апопротеид III распределялся равномерно между наружной и внутренней поверхностью везикул [5].

4. Иммобилизованный на сефарозе фактор VII способен взаимодействовать с апопротеидом III и в отсутствие фосфолипидов [8]. Однако тканевой тромбопластин даже после взаимодействия с фактором VII в присутствии ионов  $\text{Ca}^{2+}$  теряет активность после деградации липидной части под воздействием фосфолипазы С.

5. На модельных мембранных структурах константа диссоциации для факторов VII и VIII соста-

вила 13,2 и 4,5 нмоль, соответственно, а результаты, полученные при исследовании моноцитов человека, существенно различались. Константа диссоциации для этих факторов — около 80 пкмоль [9].

Несмотря на перечисленные различия, нативные мембраны и модельные системы сходны в том, что они характеризуются высокой удельной тромбопластической активностью.

Таким образом, для понимания инициации свертывания крови по внешнему пути и успешной разработки патогенетических лечебных средств, предотвращающих развитие ДВС-синдрома, необходимо сочетанное исследование как модельных, так и нативных мембранных структур, обладающих тромбопластической активностью.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Байкеев Р. Ф., Зинин В. Н., Ильясов А. В. // В кн.: Тезисы докладов VII республиканской конференции молодых ученых-химиков. Часть I. Биоорганическая и органическая химия. — Таллин, 1987.
2. Байкеев Р. Ф., Зубаиров Д. М., Ильясов А. В. // В кн.: Тезисы Всесоюзной конференции «Фундаментальные достижения нейрхимии — медицина». — Горький, 1987.
3. Байкеев Р. Ф., Свинтёнок Г. Ю., Соболева И. В. и др. // В кн.: Клинические и экспериментальные аспекты регуляции агрегатного состояния крови. — Саратов, 1984.
4. Зубаиров Д. М., Соболева И. В., Важинская З. В. и др. // Биохимия. — 1981. — № 7. — С. 1210—1214.
5. Bach R., Gentry R., Nemerson Y. // Biochemistry. — 1986. — Vol. 25. — P. 4007—4020.
6. Bach R., Nemerson Y., Konigsberg W. // J. Biol. Chem. — 1981. — Vol. 256. — P. 8324—8331.
7. Bjorklid E., Storm E., Prydz H. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1973. — Vol. 55. — P. 969—976.
8. Bom J. J., Ram I. E., Alderkamp G. H. J.

- et al. // Thromb. Research. — 1986. — Vol. 17. — P. 635—644.
9. Broze G. J. // J. Clin. Invest. — 1982. — Vol. 68. — P. 526—526.
10. Diamond L., O'Brien S., Donaldson C. et al. // Int. J. Cancer. — 1974. — Vol. 13. — P. 721—730.
11. Dvorak H. F., De Water L. van Bitter A. M. et al. // Cancer Res. — 1983. — Vol. 43. — P. 4334—4342.
12. Gardiner J. E., Howell R. M. // Biochem. Soc. Trans. — 1981. — Vol. 9. — P. 149—150.
13. Jordan F., Howell R. M. // Biochem. Soc. Trans. — 1982. — Vol. 9. — P. 49—50.
14. Lyberg T. // Haemostasis. — 1984. — Vol. 51. — P. 430—440.
15. Maynard J. R., Heckman C. A., Pitlick F. A. et al. // J. Clin. Invest. — 1975. — Vol. 55. — P. 814—824.
16. Nemerson Y. // Biochemistry. — 1966. — Vol. 5. — P. 601—608.
17. Osterud B., Bjorklid E. // Scand. J. Haematol. — 1982. — Vol. 21. — P. 175—184.
18. Osterud B., Flagstad T. // Thrombos. Haemostas. — 1983. — Vol. 49. — P. 5—7.
19. Osterud B., Rapaport S. I. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1977. — Vol. 74. — P. 5260—5264.
20. Prydz H., Helland O., Johnson U. et al. // Thrombos. Haemostas. — 1983. — Vol. 50. — P. 175—175.
21. Spicer E. R., Horton R., Boem L. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1987. — Vol. 24. — P. 5148—5152.
22. Tracy P. B., Rohrbach M. S., Mann K. G. // Thrombos. Haemostas. — 1983. — Vol. 50. — P. 176—176.
23. Wijngaards G., Immerzeel J. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1977. — Vol. 77. — P. 658—664.
24. Zacharski L. R., Rosenstein R., Phillips R. G. // Blood. — 1974. — Vol. 44. — P. 783—787.

Поступила 14.06.88.

УДК 616.151.5—008.6—001.36—092—07

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ДИССЕМНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ ПРИ ШОКЕ

Р. И. Литвинов, Г. М. Харин

Кафедра биохимии (зав.— проф. Д. М. Зубаиров), кафедра судебной медицины (зав.— доц. Р. Я. Якупов) Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института имени С. В. Курашова

Изменения системы гемостаза при экстремальных воздействиях на организм являются на протяжении многих лет предметом пристального внимания клиницистов и патологов. Особый интерес к данной проблеме обусловлен наиболее часто встречающейся в практике совокупностью нарушений, известной под названием диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (синонимы: тромбогеморрагический синдром, коагулопатия потребления, вторичный фибринолиз, гипофибриногенемия, коагулопатический синдром и др.). Исходя из современных представлений о шоке как о процессе, в основе которого лежит системное на-

рушение микрогемодикуляции: неадекватной оксигенацией тканей и нарушением клеточного метаболизма, патогенетическая роль ДВС становится особенно значимой. Наличие ДВС при шоке признается почти безоговорочно, причем независимо от этиологии постагрессивных состояний синдром ДВС нередко является самым ярким и хорошо документируемым признаком шоковой реакции [10, 23, 34, 35, 52]. Обычно синдром ДВС рассматривается как проявление и важный патогенетический компонент шока, однако в ряде ситуаций этот процесс выступает как этиологический фактор, обуславливающий вторичное развитие шока в ре-

зультате вызванных им гемодинамических расстройств [10, 27].

Согласно общепринятой точке зрения, синдром ДВС характеризуется образованием в микроциркуляторном русле агрегатов форменных элементов крови и тромбов, нередко сочетающихся с непереносимостью крови и массивными гемorragиями. В развитии данного синдрома принято условно различать 4 стадии: 1) гиперкоагулемии, 2) гипокоагулемии (коагулопатии потребления), 3) активации фибринолиза, 4) стадию исходов (восстановления). По существующим представлениям, течение постшокового процесса может сопровождаться различными проявлениями ДВС, которые имеют ряд особенностей при различных видах шока и касаются как количественной характеристики функциональных изменений, так и преимущественной локализации морфологических признаков [10, 15, 29, 30, 56]. Механизмы возникновения и развития данного синдрома нашли широкое освещение в литературе, хотя многие особенности его патогенеза и проявлений до сих пор являются предметом оживленных дискуссий [3, 17, 38, 41, 48].

При всем разнообразии нарушений свертывающей системы крови при шоке синдром ДВС имеет ряд принципиально общих проявлений и патогенетических механизмов, которые преобладают над его особенностями. Первым и главным условием развития ДВС при шоке является массивное поступление в кровяной ток тканевого тромбопластина. Различные виды шока отличаются по основному источнику тромбопластина, обуславливающего распространенную внутрисосудистую активацию системы гемокоагуляции. Поскольку эта активация имеет неспецифический характер, ее интенсивность и одновременно острота синдрома ДВС определяется не столько источником, сколько прежде всего скоростью поступления и количеством попадающего в кровяной ток тканевого тромбопластина. В экстремальных состояниях важным патогенетическим компонентом выступает и активация каскада ферментативных реакций свертывания крови по внутреннему пути. Однако при всей значимости этого процесса думается, что он играет лишь вспомогательную роль, усиливая внутрисосудистое свертывание под действием тканевого фактора и усугубляя проявления синдрома ДВС. Трудно представить, чтобы такое массивное тромбообразование, какое наблюдается при ДВС, могло быть обусловлено преимущественной активацией ферментов контактной фазы, играющих главным образом регуляторную роль [12].

Результатом массивной тромбопластинемии является лавинообразно нарастающая тромбинемия. Следующее за этим превращение фибриногена в фибрин, происходящее во всех отделах кровеносной системы, составляет основу ДВС крови. Однако формирование стругток фибрина начинается не сразу, а лишь тогда, когда количество образовавшегося фибрин-мономера достигает примерно 25% концентрации фибриногена [53]. В условиях непрерывного кровотока этот процесс растянут во времени и протекает неравномерно, в связи с чем при синдроме ДВС происходит постепенное накопление растворимых олигомерных предшественников фибрина, называемых растворимыми комплексами фибрин-мономера (РКФМ). Их концентрация в крови определяется интенсивностью образования активного тромбина, исходной концентрацией фибриногена и скоростью элиминации РКФМ из кровотока. Последний процесс крайне важен, так как в условиях истощения антикоагулянтов (прежде всего антитромбина III) он является ос-

новным противотромботическим механизмом, обуславливающим толерантность организма к декомпенсированной гиперкоагулемии. Элиминация РКФМ из кровотока осуществляется посредством РЭС благодаря включению в состав РКФМ фибронектина и (или) его фрагментов, ускоряющих поглощение растворимого фибрина макрофагами [39, 55]. Учитывая резкое снижение поглотительной способности РЭС и падение концентрации фибронектина в крови при шоке [31, 40, 51], можно понять, почему этот противотромботический механизм часто оказывается неэффективным. Превращение фибриногена в РКФМ и фибрин внутри сосудов может происходить до тех пор, пока в кровотоке существует активный тромбин или, другими словами, пока не исчезнет источник тромбластинемии. Процесс может привести к такому состоянию, когда коагулируемый фибриноген в крови отсутствует, оказываясь потребленным в ходе фибринообразования и (или) инaktivированным в составе комплексов с гепарином. Кровь при этом теряет способность свертываться, и клинико-морфологическим проявлением коагулопатии становится геморрагический диатез.

Вторым важным обстоятельством, обуславливающим общность патогенеза и проявлений ДВС при различных видах шока, следует считать включение в этот процесс тромбоцитарного компонента гемостаза. Основными причинами внутрисосудистой адгезии и агрегации тромбоцитов являются возникновение в кровотоке большого количества индукторов агрегации (адреналин, тромбин, АДФ и др.), обнажение субэндотелиальной и других чужеродных (то есть отличных от эндотелия) поверхностей и снижение антиагрегационного потенциала сосудистой стенки [13]. Роль тромбоцитов в развитии синдрома ДВС противоречива: с одной стороны, образование тромбоцитарных агрегатов усугубляет нарушение микроциркуляции, а освобождение тромбоцитарных прокоагулянтов усиливает внутрисосудистое свертывание крови, а с другой — адгезия тромбоцитов на поверхности эндотелия и первичные тромбоцитарные тромбы в местах повреждения микрососудов играют положительную роль, препятствуя развитию гемorragий (этим, вероятно, объясняется нередко наблюдаемое отсутствие кровотечений и кровоизлияний на высоте коагулопатии потребления). В целом следует отметить, что роль тромбоцитов в патогенезе ДВС изучена недостаточно полно, хотя исследования в этом направлении и ведутся [1].

Третьим универсальным компонентом ДВС является выраженная вторичная активация фибринолитической системы. Адаптивный характер данной реакции очевиден, так как она направлена на реканализацию микрососудов, закупоренных тромботическими массами. Однако эта цель при развившемся синдроме ДВС труднодостижима, поскольку активный плазмин, образующийся в кровотоке вследствие поступления тканевого активатора плазминогена, или сам активатор не способны проникать в толщу микротромбов, перфузия которых кровью снижена или отсутствует. Об этом, в частности, свидетельствует низкая эффективность лечения синдрома ДВС фибринолитическими препаратами [3]. Вместо позитивной, саногенетической роли вторичный гиперфибринолиз может усугублять синдром ДВС, разрушая до конца те прокоагулянтные (прежде всего фибриноген), которые сохранились в ходе внутрисосудистого свертывания крови. Важно отметить, что в результате протеолиза фибриногена и фибрина, некоторая часть которого, бесспорно, доступна действию плазмина, в кровото-

ке появляются так называемые продукты деградации фибрина/фибриногена (ПДФ), обладающие выраженным и разнообразным влиянием на процесс гемокоагуляции. Наиболее полно свойства и значение ПДФ при синдроме ДВС охарактеризованы в недавно вышедшей монографии [7].

Описанные механизмы развития ДВС крови должны лежать в основе современной диагностики нарушений гемостаза при шоке. Существующая точка зрения, согласно которой постоянными и надежными признаками ДВС являются снижение уровня фибриногена и микротромбоз [9, 22, 45], не всегда находит свое подтверждение. В частности, ранний постшоковый период может сопровождаться либо гиперкоагуляцией с депрессией противосвертывающей системы, либо гипокоагуляцией с активным фибринолизом [16, 26, 29, 42]. В первом варианте при этом отмечается повышение концентрации фибриногена, сменяющееся в первые часы возрастанием фибринолитической активности, а во втором — резкая гипофибриногемия с активацией процессов свертывания лишь при выходе организма из состояния шока. В связи с отмечаемой разнообразностью ранних гемокоагуляционных изменений лабораторная диагностика ДВС должна основываться на динамическом количественном определении и качественном обнаружении в крови компонентов гемостаза, которые расходятся или образуются в процессе развития данного синдрома. Поскольку шок представляет собой патологический процесс, стремительно развивающийся во времени, то и синдром ДВС, в свою очередь, при экстремальных состояниях имеет острый характер. С точки зрения патогенеза и диагностики особенностью острого синдрома ДВС является быстротечность гиперкоагулемической стадии, которую не всегда удается распознать. Диагностировать лабораторным путем синдром ДВС в данной стадии весьма затруднительно, так как не существует дифференциально-диагностических признаков, по которым можно отличить первую стадию ДВС от предтромботического состояния вообще.

Возможность обнаружения синдрома ДВС лабораторным путем появляется после того, как он переходит в стадию вторичной гипокоагулемии, что должно сопровождаться снижением уровня коагулируемого фибриногена. В большинстве случаев это действительно так, но есть, по крайней мере, два обстоятельства, снижающие достоверность концентрации фибриногена как критерия ДВС. Во-первых, количество коагулируемого фибриногена может быть снижено за счет его комплексообразования с гепарином (как при эндо-, так и при экзогенной гипергепаринемии), что нередко является причиной гипердиагностики ДВС. Во-вторых, умеренное потребление фибриногена может маскироваться увеличением его концентрации как «белка острой фазы», если шок и ДВС-синдром развиваются на фоне воспалительного процесса; в таком случае начинающийся синдром ДВС может остаться незамеченным. В этой связи наиболее правильно считать признаком ДВС прогрессирующее снижение концентрации коагулируемого фибриногена лишь при его динамическом определении.

Важным биохимическим критерием синдрома ДВС служит появление в крови РКФМ, которые обнаруживаются осадочными (паракоагуляционными) реакциями под действием этанола или протаминсульфата. Вероятно, давно следует отказаться от постановки бета-нафтоловой пробы (известной среди клиницистов как проба на фибриноген Б), поскольку она уступает по чувствительности этаноловому тесту, прочно вошедшему в число рутин-

ных гемостазиологических методов [19]. Выявление РКФМ приобретает силу доказательств текущего ДВС только в случае сочетания с признаками гипокоагулемии. Являясь молекулярным маркером тромбинемии, РКФМ указывают на вторичный, активационный генез пониженной свертываемости крови, то есть на коагулопатию потребления. Нужно, однако, иметь в виду возможность получения ложноотрицательных результатов паракоагуляционных проб при глубокой гипофибриногемии (ниже 0,5 г/л), а также недостоверность протаминсульфатного теста при гепаринотерапии [5]. Среди интегральных методов диагностики гипокоагулемии предпочтение следует отдавать аппаратным методам, таким как тромбозластография или электрокоагулография, а при отсутствии приборов — определению времени рекальцификации плазмы или времени свертывания цельной крови.

Существенным признаком синдрома ДВС является уменьшение активности антитромбина III, который расходуется на инактивацию тромбина и других прокоагулянтов. Помимо диагностического значения, снижение уровня антитромбина III в крови важно для рациональной терапии синдрома ДВС, так как при дефиците этого антикоагулянта эффективность гепаринотерапии резко падает [3].

Возможно, самым достоверным лабораторным критерием ДВС следует считать появление в крови больших количеств ПДФ. Обычно их определяют в сыворотке крови, так как часть из них («поздние» ПДФ) не свертывается тромбином и не включается в состав кровяного сгустка. Наряду с точными и чувствительными иммунохимическими методами выявления и определения ПДФ, существуют простые и вполне доступные способы, пригодные для использования в повседневной врачебной практике [5]. Заслуживает положительной оценки метод измерения ПДФ в плазме крови по биологической антиполимеризационной активности [7].

Среди новых диагностических тестов синдрома ДВС нужно указать на определение концентрации плазменного фибронектина. Поскольку этот белок включается в состав РКФМ и фибринового сгустка, его концентрация в крови на высоте ДВС существенно уменьшается, коррелируя с другими лабораторными показателями гемостаза [32, 50]. При экстремальных состояниях ценность этого теста возрастает еще и потому, что уровень данного белка в крови отражает функциональное состояние РЭС и нередко соответствует тяжести постшокового процесса [31, 51]. Изучение связи фибронектина с различными проявлениями ДВС представляет собой одно из перспективных направлений поиска, которое может привести к новым патогенетическим воззрениям и вытекающим из них диагностическим и терапевтическим подходам [2, 20, 21].

Нельзя не упомянуть и о гематологических методах исследования. Среди них на первом месте стоит определение числа тромбоцитов в периферической крови, которое снижается в гипокоагулемической стадии синдрома ДВС. Однако при шоке, сопровождающемся плазмопотерей (например, ожоговом), снижение концентрации тромбоцитов в крови может до некоторой степени нивелироваться гемоконцентрацией, в результате чего абсолютное количество форменных элементов увеличивается пропорционально изменению гематокрита. В связи с этим динамику концентрации тромбоцитов в крови правильно выражать в относительных единицах, например в расчете на  $10^3$  эритроцитов. Применяя такой способ подсчета при экспериментальном ожоговом шоке, мы наблюдали глубокую тромбоцитопению, которая сохранялась у выживающих



животных на протяжении нескольких суток и восстанавливалась значительно позднее, чем параметры гемокоагуляции [32].

Наконец, большое значение в развитии и диагностике ДВС при шоке отводится совокупности показателей гемокоагуляции, микроциркуляции и реологических свойств крови. В частности, при тяжелых механических и термических повреждениях отмечены значительное нарушение вязкости крови, деформация эритроцитов с изменением их содержания и, как правило, сопутствующая этому внутрисосудистая агрегация тромбоцитов [13, 18, 28, 49]. Таким образом, анализируя результаты многочисленных исследований, можно подчеркнуть, что клинично-лабораторная диагностика синдрома ДВС должна строиться на констатации совокупности нарушений гемокоагуляции в виде уменьшения числа тромбоцитов, содержания плазменных факторов свертывания крови, включая фибриноген, антитромбин III, обнаружения РКФМ и продуктов деградации фибрина [34, 36, 44, 55].

В патологоанатомической практике синдром ДВС характеризуется тремя главными признаками: 1) жидким состоянием крови в трупке как следствием посмертного фибринолиза и фибриногенолиза; 2) геморрагическим диатезом в виде петехиальных кровоизлияний в слизистых, серозных и кожных покровах, в ткани паренхиматозных органов, а также массивными внутриполостными кровотечениями; 3) наличием сгустков в системе микроциркуляции [23, 25]. Нередко проявления ДВС сводят либо к прямым (микротромбы), либо к непрямым (геморрагии и некрозы) признакам [43]. Морфологическими критериями этого синдрома, возникающего вследствие шокового процесса, предложено считать: 1) незавершенность процессов тромбообразования с наличием предтромбов или тяжей и нитей фибрина; 2) поражение надпочечников; 3) феномен выстилания фибрином сосудистых стенок, связанный с торможением их антиагрегационных свойств [10]. Выделяют также 6 видов окклюзии микроциркуляторного русла при синдроме ДВС: фибриновые тромбы (чисто фибриновые, гиалиновые, глобулярные, тяжи фибрина), тромбоцитарные, эритроцитарные, лейкоцитарные, смешанные и агрегация форменных элементов крови [9, 38]. Принимая за морфологическую основу ДВС микротромбоз, многие исследователи одновременно подчеркивают различную частоту его выявления в сосудистом русле внутренних органов. Есть сведения о том, что микротромбы обнаруживаются лишь у 50% шоковых больных [46], по другим источникам — у 90% [38] и, наконец, при упорном поиске — у 95—98% [35, 37] с неодинаковой частотой локализации в различных органах. Наиболее часто они выявляются в микрососудах легких, почек, надпочечников и реже — в желудочно-кишечном тракте, поджелудочной железе, печени. Однако существует мнение о том, что в процессе фибринолиза микротромбы могут растворяться как физиологично, так и посмертно [24, 38].

Определенные перспективы в диагностике микротромбоза открываются при использовании электрических методов окраски фибрина в гистологических срезах. На основании собственных наблюдений и данных литературы была сделана попытка [11] сгруппировать морфологические признаки нарушений в системе гемостаза соответственно стадиям развития синдрома ДВС. В частности, для стадии гиперкоагуляции характерны множественные микротромбы различного строения, для стадии коагулопатии потребления — геморрагический диатез, нити и тяжи фибрина в синусоидах печени и селе-

зенки. В стадии активации фибринолиза обнаруживается большое количество гиалиновых микротромбов, а в стадии исходов — дистрофические и некробиотические изменения в тканях. Однако в практической деятельности морфолога, прежде всего при исследовании трупного материала, установить данные закономерности далеко не всегда возможно. Это обуславливается как давностью получения шоковых повреждений, сроком наступления смерти, так и последствиями интенсивной терапии терминальных состояний в сочетании с пострепарационными осложнениями. Кроме того, попытки выявления фибрина с целью подтверждения синдрома ДВС могут оказаться безуспешными в связи с уже указанной возможностью растворения микротромбов, а также нередким отсутствием типичной для фибрина фибриллярной структуры [14, 47].

В своих исследованиях [8, 32, 33], используя экспериментальные модели травматической и ожоговой болезни у крыс, а также аутопсийный материал от лиц с черепно-мозговой и сочетанной травмой, мы попытались выявить динамику различных проявлений ДВС. С этой целью был применен комплексный и сравнительный анализ результатов биохимических и морфологических исследований, включающих изучение показателей тромбозаостеографии, уровня коагулируемого фибриногена, паракоагуляционных проб, определение ПДФ, числа тромбоцитов и концентрации фибронектина, а также различные методы выявления фибрина путем окраски гистотопографических серийных срезов «шоковых» органов по Шуеннинову, Вейгерту и пикро-Маллори. Было установлено, что на одних и тех же сроках эксперимента изменения свертывающей системы крови могут проявляться в виде гипер- или гипокоагулемии, причем частота обнаружения различных стадий ДВС в течение постшокового периода волнообразно изменяется. Было также отмечено, что биохимические признаки нарушений в системе гемокоагуляции могут в принципе коррелировать с морфологическими критериями, но по времени развития и выраженности ДВС прямого соответствия изучаемых параметров не обнаружено. В частности, при имеющих место биохимических доказательствах вторичной гиперкоагулемической реакции частота выявления фибрина при экспериментальной сочетанной травме колеблется в пределах 10—12%, в то время как на высоте торпидной стадии ожогового шока при глубоком угнетении гемокоагуляции обнаружение фибрина и микротромбов в сосудистом русле легких было отмечено в 66% случаев, в почках — в 60%, в печени — в 19%.

Другой характерной особенностью является тот факт, что в экспериментальных наблюдениях у лиц с черепно-мозговой травмой при резко выраженных биохимических проявлениях коагулопатии потребления геморрагический компонент синдрома ДВС констатируется редко, как правило, лишь в виде отдельных мелкоточечных кровоизлияний в субплевральных отделах легких и экстравазатов в паренхиматозных органах. Заслуживает внимания и то, что при одном и том же сроке наблюдений в сосудистом русле внутренних органов могут выявляться гистологические признаки всех или нескольких стадий ДВС. Результаты исследований позволили также подтвердить наличие тесной взаимосвязи нарушений микроциркуляции и гемокоагуляции при различных видах шока, которые, наслаиваясь друг на друга, делают невозможной их дифференцировку. Это проявляется прежде всего в совокупности столь распространенных морфологических признаков шока, как гиперемия, стаз, агре-

гация форменных элементов, сладж-феномен, тромбоз и секвестрация крови, а также внесосудистых изменений в виде периваскулярного отека и экставазатов, нередко сочетающихся с дистрофически-некробиотическими изменениями в «шоковых» органах.

Приведенные сведения подтверждают известное мнение о том, что выраженность гемокоагуляционных расстройств на высоте шоковой реакции организма и в постшоковом периоде, их направленность в сторону гипер- или гипокоагулемии определяются как спецификой этиологических факторов шока, тяжестью и давностью полученных повреждений, так и характером постшоковых осложнений в совокупности с индивидуальными особенностями реактивности и резистентности организма [6, 29]. В этой связи современная диагностика синдрома ДВС должна строиться на глубоком понимании закономерностей внутрисосудистой активации системы гемостаза, основанном на комплексном и сравнительном изучении функциональных и морфологических проявлений ДВС крови. Анализ собственных и литературных данных позволяет заключить, что синдром ДВС представляет собой универсальный патогенетический компонент экстремальных состояний. Диагностика расстройств свертывающей системы крови при шоке, протекающих по типу синдрома ДВС, является важной и оправданной не только для целенаправленной терапии возникающих нарушений, но и для оценки тяжести и прогноза основного патологического процесса.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Балуда В. П., Зяблицкий В. М., Лукьянова Т. И. и др. // Пат. физиол. — 1984. — № 2. — С. 19—23.
2. Балуда В. П., Мельников А. П., Лукьянова Т. И. // Казанский мед. ж. — 1984. — № 3. — С. 213—217.
3. Баркаган З. С. // Геморрагические заболевания и синдромы. — М., Медицина, 1980.
4. Будогов Р. С., Конов А. В., Петров В. Н. и др. // Пат. физиол. — 1985. — № 2. — С. 27—29.
5. Габитов С. З., Воронина И. Е., Литвинов Р. И. // Лабор. дело. — 1982. — № 6. — С. 34—36.

6. Дерябин И. И., Насонкин О. С. // Травматическая болезнь. — Л., Медицина, 1987.
7. Дранник Г. Н., Ена Я. М., Варцкая Т. В. // Продукты расщепления фибрина/фибриногена при патологических процессах. — Киев, Здоров'я, 1987.
8. Евсеев Е. М., Харин Г. М., Литвинов Р. И. // Казанский мед. ж. — 1985. — № 3. — С. 202—204.
9. Зербино Д. Д., Лукасевич Л. Л. // Арх. патол. — 1982. — № 7. — С. 29—35.
10. Зербино Д. Д., Лукасевич Л. Л. // Арх. патол. — 1983. — № 12. — С. 13—19.
11. Зербино Д. Д., Лукасевич Л. Л. // Гематол. и трансфузиол. — 1985. — № 8. — С. 18—22.
12. Зубаиров Д. М., Андрушко И. А., Литвинов Р. И., Попова Л. Г. // Гематол. и трансфузиол. — 1983. — № 8. — С. 3—7.
13. Иашвили Б. П., Лукьянова Т. И., Козельская Л. В. // Гематол. и трансфузиол. — 1983. — № 3. — С. 29—33.
14. Каньшина Н. Ф. // Арх. патол. — 1980. — № 5. — С. 71—74.
15. Каньшина Н. Ф. // Арх. патол. — 1983. — № 12. — С. 20—27.
16. Козлов В. В. // В кн.: Тезисы докладов

III Всесоюзного съезда травматологов-ортопедов. — М., 1974.

17. Кудряшов Б. А. // Биологические проблемы регуляции жидкого состояния крови и ее свертывания. — М., Медицина, 1975.
18. Левин Г. Я., Шереметьев Ю. А. // В кн.: Система микроциркуляции и гемокоагуляции в экстремальных условиях. — Фрунзе, 1981.
19. Литвинов Р. И., Воронина И. Е., Габитов С. З. // Лабор. дело. — 1980. — № 11. — С. 662—666.
20. Литвинов Р. И. // Казанский мед. ж. — 1984. — № 3. — С. 203—213.
21. Литвинов Р. И. // Казанский мед. ж. — 1986. — № 5. — С. 391—397.
22. Мачабели М. С. // Коагулопатические синдромы. — М., Медицина, 1970.
23. Пермяков Н. К. // В кн.: Общая патология человека. — М., Медицина, 1982.
24. Пермяков Н. К., Галанкина И. Е., Гитова Г. П. и др. // Арх. патол. — 1982. — № 3. — С. 19—26.
25. Пермяков Н. К. // Основы реанимационной патологии. — М., Медицина, 1979.
26. Плеваков В. Т., Цибуляк Г. Н., Коцюбинский Н. Н., Табадзе К. Г. // Вестн. хир. — 1971. — № 6. — С. 94—98.
27. Раби К. // Локализованная и рассеянная внутрисосудистая коагуляция. — М., Медицина, 1974.
28. Радзивил Г. Г., Минекер Г. Д. // Анестезиол. и реаниматол. — 1985. — № 2. — С. 22—27.
29. Селезнев С. А., Худайберенов Г. С. // Травматическая болезнь. — Ашхабад, Ылым, 1984.
30. Теодореску-Экзарку И. // Общая хирургическая агрессология. — Бухарест, 1972.
31. Харин Г. М., Литвинов Р. И. // Пат. физиол. — 1985. — № 2. — С. 93—94.
32. Харин Г. М., Литвинов Р. И. // Пат. физиол. — 1988. — № 4. — С. 41—45.
33. Харин Г. М., Грубер Н. М., Базаревич Г. Я., Шакирова А. З. // Вестн. хир. — 1988. — № 5. — С. 69—70.
34. Шустер Х. П., Шенборн Х., Лауер Х. // Шок. — М., Медицина, 1981.
35. Шугре Ю., Бэндиэлэ Т., Кафрицэ А. и др. // Шок. — Бухарест, 1981.
36. Alter S., Boyd D., Layne E. et al. // J. Trauma. — 1969. — № 7. — P. 935—965.
37. Dimitriu M., Lack S., Popovici Z. // Arch. Union med. Balkan. — 1978. — Vol. 16. — P. 465—466.
38. Hardaway R. M. // Syndromes of Disseminated Intravascular Coagulation. — Springfield, — 1966.
39. Hörmann H., Richter H., Jelinéc V. // Thrombos. Res. — 1987. — Vol. 46. — P. 39—50.
40. Kaplan J. E. // In: Pathophysiology of Reticuloendothelial System. — Raven Press. N.-Y., 1983.
41. Koller F. // Folia Haematol. — 1977. — Bd. 104. — S. 839—850.
42. Loewe D., Wiedermann R., Remmele N. // Klin. Wochenschr. — 1971. — Bd. 49. — S. 1101—1108.
43. McKay D., Linder M., Cruse V. // Am. J. Pathol. — 1971. — Vol. 63. — P. 231—241.
44. Messner K. F. W. // World J. Surg. — 1983. — Vol. 7. — P. 26—29.
45. Neuhoj H. // Therapiewoche. — 1974. — Bd. 24. — S. 3158—3160.
46. Nikulin A., Gmaz-Nikulin E. // Verh. Dtsch. Ges. Path. — 1976. — Bd. 60. — S. 472—477.

47. Nordstoga K. // Acta path. microbiol. scand. Ser. A.— 1974.— Vol. 82.— P. 690—698.  
 48. Oehler G., Matthias F. R., Lasch H. G. // Behring Inst. Mitt.— 1986.— Vol. 79.— P. 142—153.  
 49. Poskitt K. R., Lane I. F., Irwin J. T. C. et al. // Brit. J. Surg.— 1985.— Vol. 72.— P. 400—403.  
 50. Saba T. M., Jaffe E. // Amer. J. Med.— 1980.— Vol. 68.— P. 577—594.  
 51. Saba T. M. // In.: Pathophysiology of the Reticuloendothelial system.— Raven Press.,

N.-Y.— 1983.

52. Saldeen T. // Pathol. Res. Pract.— 1979.— Vol. 165.— P. 221—252.  
 53. Shainoff J. R., Page I. H. // J. Exp. Med.— 1962.— Vol. 116.— P. 687—707.  
 54. Sejrin P. // Polytrauma und Stoffwechsel.— Berlin: Springer—Verlag.— 1981.  
 55. Sherman L. A., Lee J. // Blood.— 1982.— Vol. 60.— P. 558—563.  
 56. Stemberger A., Strassner F., Blumel G. et al. // Europ. Surg. Res.— 1981.— Vol. 13.— P. 89—94.

Поступила 13.06.88.

## ЛЕКЦИЯ

УДК 616.151.5—085.273.5/.55

### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИЮ ГЕМОСТАЗА

В. А. Макаров

Центральный научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови  
(директор — акад. АМН СССР А. И. Воробьев) МЗ СССР

В настоящее время известно большое количество лекарственных средств, способных воздействовать на различные звенья гемостаза. По характеру влияния на процесс фибринообразования препараты делятся на прокоагулянты (ускоряющие этот процесс) и антикоагулянты (тормозящие формирование фибрина). Известны и используются в клинике активаторы и ингибиторы фибринолиза. Ряд препаратов влияет на клеточный гемостаз, в первую очередь на адгезивно-агрегационную способность тромбоцитов элементов крови. Действие многих соединений на плазменный и клеточный гемостаз опосредовано их влиянием на сосудистую стенку с последующим выделением из нее регуляторов свертывания крови, фибринолиза и агрегации форменных элементов.

Среди антикоагулянтов наибольшее распространение в клинической практике получил гепарин. По своей химической структуре он представляет собой сульфированный мукополисахарид. Фармакологическая активность различных коммерческих препаратов гепарина, их физико-химические характеристики сильно различаются [4, 5].

Обладая сильным отрицательным зарядом, гепарин образует комплексы с белками, в том числе с факторами свертывания крови, что снижает активность тромбина и некоторых других факторов свертывания. Для проявления антикоагулянтного действия гепарина необходимы плазменные белковые кофакторы, среди которых наиболее важное значение имеет антитромбин III. Многие аспекты действия гепарина связаны с тем, что гепарин усиливает эффект этого естественного антикоагулянта. На фоне дефицита антитромбина III (синдром ДВС, тромбофилия) терапевтическая активность гепарина ослабевает. Поскольку мы еще не располагаем очищенным препаратом антитромбина III, для усиления действия гепарина производят трансфузии свежемороженой донорской плазмы, так как в ней содержится антитромбин III.

При внутривенном введении гепарина эффект наступает сразу и длится 4—5 часов, при внутримышечном — через 15—30 мин и продолжается 6 ч, при подкожном — через 40—60 мин и длится 8—12 ч. Наиболее постоянный по силе и продолжительности антикоагулянтный эффект отмечается

при внутривенном введении препарата. Внутривенно и внутримышечно гепарин вводят каждые 4 ч, под кожу — каждые 8—12 ч; возможны капельный внутривенный и внутриаартериальный способы введения. Дозы и способ применения гепарина различны. В частности, с профилактической целью гепарин обычно вводят подкожно по 5000 ЕД за 2 ч до операции, затем каждые 8—12 ч в течение первых 7 дней.

Принятое во многих клиниках прерывистое внутривенное введение гепарина может дать осложнение в виде кровотечений или тромбозов, так как антикоагулянтный эффект препарата максимально проявляется сразу и резко уменьшается к моменту следующего введения. В фазе гиперкоагуляции синдрома ДВС начальная доза препарата — 10000 ЕД внутривенно с последующей капельной инфузией 2000—3000 ЕД/ч до увеличения в 2 раза времени свертывания в активированном частичном тромбопластиновом времени или до исчезновения положительной реакции в паракоагуляционных тестах. В стадии гипокоагуляции и кровотечений при синдроме ДВС гепарин применяют в дозе 2500 ЕД перед трансфузией плазмы либо в сочетании с контрикалом или другими ингибиторами протеаз.

Для контроля за гепаринотерапией чаще всего используют такие тесты, как время свертывания крови, кефалиновый, каолин-кефалиновый, редуцированный аутокоагуляционный тесты, тромбиновое время плазмы, активность фактора Ха. Контроль должен проводиться не реже 3 раз в сутки [1].

К частым осложнениям гепаринотерапии следует отнести тромбоцитопению. В процессе длительного введения препарата возможно снижение концентрации антитромбина III. Гепарин может быть аллергеном, при этом возникают головные боли, рвота, падение АД, возможен шок. Лечение гепарином свыше 6 мес может привести к алопеции, остеопорозу. При постоянном подкожном введении препарата в местах инъекции появляются узелки и некрозы фасций. Иногда повышается активность трансаминаз, что затрудняет диагностику инфаркта миокарда, тромбозов легочной артерии, заболеваний печени. При правильной дозировке гепарина и надлежащем контроле за ходом лечения кровотечения развиваются редко.

В отличие от гепарина, эффект которого проявляется при непосредственном контакте с кровью, ряд препаратов тормозит биосинтез факторов свертывания крови в печени. Это антикоагулянты непрямого типа действия: фенилин, синкумар, пелентан (или неодикумарин), фепромарон и др. Механизм действия указанных веществ связан с торможением образования факторов свертывания II, VII, IX, X. Превращение предшественников этих факторов в активные белки происходит с помощью восстановленного из эпоксида в форму гидрохинона витамина К<sub>1</sub>. Антикоагулянты непрямого действия тормозят активацию витамина К<sub>1</sub>.

Наиболее чувствительным к данной группе антикоагулянтов является фактор VII. Следует отметить, что геморрагические осложнения иногда могут возникать в тот момент, когда снижена концентрация лишь данного фактора, а другие еще присутствуют в нормальном количестве, поэтому контроль за концентрацией данного фактора целесообразно проводить в процессе антикоагулянтной терапии.

Препараты указанной группы применяют внутрь, так как они хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте. В частности, эффект от введения фенилина развивается через 8—10 ч, достигает максимума через 24—30 ч и длится 1—4 дня. Обычно в первый день препарат назначают в суточной дозе 0,12—0,18 г (в 3—4 приема), во 2-й день — в суточной дозе 0,09—0,15 г, затем по 0,03—0,06 г в день в зависимости от показаний протромбинового индекса. Терапевтическим критерием снижения свертываемости крови является удлинение в 2—2,5 раза протромбинового времени по Квику, что соответствует снижению факторов протромбинового комплекса по кривой разведения на 10—35% или по протромбиновому индексу на 40—50%. Схемы дозирования антикоагулянтов непрямого действия представлены в монографии Е. И. Чазова, К. М. Лакина [4] и в справочнике М. Д. Машковского [2].

В настоящее время длительный прием антикоагулянтов непрямого действия широко используется для профилактики тромбозомболических осложнений.

В начале лечения контрольные определения протромбинового индекса следует проводить часто, затем интервал зависит от различий в полученных результатах. Максимальный интервал при налаженном оптимальном лечении — 4—6 нед. При этом важно учесть, что многие факторы, в частности параллельно назначаемые лекарственные средства, могут повлиять на эффект антикоагулянтов непрямого действия. Так, лекарства, препятствующие синтезу витамина К кишечными бактериями (левомицетин, тетрациклин, неомицин и др.), адсорбируют этого витамина в кишечнике (холестирамин, антацидные средства, минеральные масла и др.) увеличивают антикоагулянтную активность. Действие производных кумарина (синкумар, пелентан) потенцируют вещества, вытесняющие их из комплекса с транспортными белками плазмы (клофибрат, бутадион, салицилаты и др.), анаболические стероиды, ингибиторы микросомальных ферментов (циметидин, метронидазол, эритромицин, антуран и др.). В то же время барбитураты, карбамазепин, этиловый алкоголь, рифампицин, эстрогены уменьшают чувствительность организма к антикоагулянтам кумаринового ряда [3].

Чувствительность организма к антикоагулянтам непрямого действия снижают зеленостные овощи, особенно корнеплоды и цветная капуста, содержащая большое количество витамина К.

Абсолютными противопоказаниями к назначе-

нию антикоагулянтов непрямого действия и больших доз гепарина являются предшествующие дефекты функции гемостаза, тяжелая артериальная гипертензия с неадекватной реакцией на гипотензивную терапию, геморрагическая ретинопатия, желудочные и кишечные поражения, которые могут привести к спонтанному кровотечению, варикозно расширенные вены пищевода, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, открытая пептическая язва, полипоз или дивертикулез кишечника, кровоточащие опухоли, тяжелая печеночная и почечная недостаточность, церебральный атеросклероз в пожилом возрасте, внутримозговые аневризмы, внутричерепные кровотечения, тяжелая диабетическая ретинопатия, подострый бактериальный эндокардит, I триместр беременности, период после 37 нед беременности. Эти препараты противопоказаны также новорожденным.

Относительными противопоказаниями следует считать атеросклеротическую артериальную гипертензию, плохо контролируемую гипотензивными средствами, хронический алкоголизм, тяжелый геморрой, а также весь период беременности и лактации.

Помимо антикоагулянтов торможению образования тромбов способствуют ингибиторы агрегации форменных элементов крови. В частности, агрегационную способность тромбоцитов и выброс из них активаторов плазменного гемостаза угнетают такие широко применяемые препараты, как ацетилсалициловая кислота, бутадион, курантил, никотиновая кислота, тиклопидин, антуран, клофибрат, трентал, компламин и др. Однако ацетилсалициловая кислота и бутадион наряду с агрегационной способностью тромбоцитов снижают антиагрегационную активность сосудистой стенки. Указанное обстоятельство связано с тем, что упомянутые вещества блокируют метаболизм арахидоновой кислоты на уровне синтеза эндопероксидов. В тромбоцитах эндопероксиды превращаются в основном в сильнейший эндогенный проагрегант тромбоксан А<sub>2</sub>, а в сосудистой стенке — в сильнейший эндогенный антиагрегант простаглицлин. Таким образом, направленность физиологического регулирующего действия ацетилсалициловой кислоты и других блокаторов синтеза эндопероксидов на тромбоциты и сосудистую стенку различна. В связи с этим данные вещества используют в малых терапевтических дозах (в частности ацетилсалициловую кислоту по 0,5 г 1 раз в 3 дня), ибо тромбоциты более чувствительны к указанным соединениям, чем сосудистая стенка.

Никотиновая кислота и ее производные блокируют синтез тромбоксана, не влияя на образование простаглицлина, однако в терапевтических дозах эффект незначителен.

Механизм действия высших терапевтических доз курантила, трентала, компламина связан с блокадой гидролиза циклического аденозинмонофосфата (ц-АМФ). Данное вещество является внутриклеточным регулятором многих физиологических процессов. В тромбоцитах ц-АМФ способствует уменьшению концентрации кальция в цитоплазме, что тормозит дальнейшие процессы, ведущие к агрегации кровяных пластинок и к выделению из них активаторов свертывания крови. В отличие от блокаторов образования эндоперексидов ингибиторы гидролиза ц-АМФ не только не снижают, но даже активизируют антиагрегационную активность сосудистой стенки. Наибольший эффект в этом аспекте нами отмечен при сочетанном введении курантила и трентала с фитином (0,25—0,5 г) 2—3 раза в день, глютаминовой кислотой (0,5—1 г)



2—3 раза в день, а также токоферолом в высших терапевтических дозах. Установлено, что данные комбинации препаратов усиливают также образование и выделение в кровотоке антитромбина III и тканевого активатора плазминогена.

Снижение агрегации тромбоцитов и эритроцитов происходит под влиянием реополиглобулина и других низкомолекулярных препаратов декстрана. Антитромботические свойства этих препаратов некоторые авторы связывают также с влиянием на ангиомофильный глобулин, фактор Виллебранда и  $\alpha_2$ -антиплазмин. Определенную роль здесь, видимо, играет и гемодиализ.

Следует отметить, что антикоагулянты и антиагреганты не способны разрушить уже образовавшийся тромб. Они могут лишь предотвратить его дальнейший рост. Для разрушения тромбов применяют фибринолитические средства. Наиболее известный препарат этого ряда фибринолизин представляет собой фермент, образующийся при активации содержащегося в крови плазминогена в плазмин. Отечественный фибринолизин получают из плазминогена (профибринолизина) плазмы крови путем его активации трипсином. В терапевтических дозах фибринолизин может несколько активировать процесс гемокоагуляции. В связи с этим его необходимо сочетать с гепарином. Основными показаниями к применению фибринолизина являются тромбозы различной локализации, свежие инфаркты, острый тромбофлебит, обострение хронического тромбофлебита. На каждые 20000 ЕД фибринолизина добавляют 10 000 ЕД гепарина. Данную смесь вводят внутривенно со скоростью 10—20 капель в минуту. Суточная доза фибринолизина составляет 20 000—40 000 ЕД, продолжительность процедуры — 3—4 ч (5000—8000 ЕД в час). После вливания смеси продолжают вводить гепарин по 40 000—60 000 ЕД в сут в течение 2—3 сут, затем дозу препарата постепенно уменьшают и переходят на антикоагулянты непрямого действия. Механизм действия фибринолизина связан с непосредственным протеолитическим действием на фибриновые массы тромба.

Несколько иной механизм действия у других широко применяемых препаратов. В частности, стрептокиназа и созданные на ее основе препараты (стрептолизин, стрептодеказа, целлизин, авелизин и др.) не обладают самостоятельной ферментной активностью, однако, соединяясь с плазминогеном, они образуют комплекс, инициирующий превращение плазминогена в плазмин. В отличие от стрептокиназы урокиназа является ферментом, активирующим превращение плазминогена в плазмин. При изучении тромболитического действия урокиназы установлено, что в отличие от фибринолизина она способна проникать внутрь тромба и там активировать превращение плазминогена в плазмин, то есть разрушать тромб не только снаружи, но и изнутри. Следует отметить, что современные фибринолитические средства могут разрушать лишь свежие тромбы. Особенно эффективны препараты данной группы при непосредственном подведении к тромбу. В частности, многие исследователи описывают восстановление коронарного кровотока после введения фибринолитических средств в коронарную артерию, однако успех возможен лишь в том случае, если лечение начато не позднее 4 ч после появления клинических симптомов окклюзии сосуда.

Фибринолитические средства не рекомендуется вводить в следующих ситуациях: в первые 10 дней после родов, при обширных хирургических вмешательствах, биопсии внутренних органов, люмбал-

ной пункции, парацентезе грудной и брюшной полости, внутриартериальных диагностических процедурах. Кроме того, велика опасность кровотечения при язвенном колите, других повреждениях пищеварительного тракта и мочеполовых путей, при наличии тяжелых форм артериальной гипертензии, острой и хронической почечной и печеночной недостаточности, при хронических заболеваниях легких и геморрагических диатезах. Поскольку стрептокиназа является чужеродным для организма микробным белком, ее не стоит вводить повторно ранее 6 месяцев.

Кроме указанных средств, фибринолитической активностью обладают также никотиновая кислота, анаболические стероиды и некоторые другие препараты. Оценка фибринолитической активности крови традиционными методами не всегда отражает эффект фибринолитических средств. Целесообразно дополнительно определять содержание фибриногена и продуктов его деградации.

Из гемостатических средств широкого применения в клинической практике нашли ингибиторы фибринолиза. Наиболее широко в нашей стране используются эпсилон-аминокапроновая кислота (ЭАКК), амбен, трасилол, контрикал, гордокс. Механизм действия указанных веществ различен. ЭАКК и амбен блокируют активный центр активатора плазминогена и препятствуют образованию плазмина. В меньшей степени они снижают активность плазмина. Трасилол, контрикал, гордокс непосредственно угнетают активность плазмина. Многие авторы отмечают, что в условиях синдрома ДВС целесообразнее пользоваться трасилолом, контрикалом и гордоксом, так как они, в отличие от ЭАКК и амбена, кроме торможения фибринолиза в высших терапевтических дозах угнетают фибринообразование.

Ингибиторы фибринолиза назначают при кровотечениях после операций на органах, богатых активаторами фибринолиза (легкие, матка, простата, щитовидная железа), и при других видах кровотечений, связанных с гиперфибринолизом. Наиболее эффективно местное применение препаратов этой группы.

К числу гемостатических средств относятся также антагонисты антикоагулянтов. Протамин сульфат и протамин-хлорид назначают для нейтрализации гепарина после отключения аппаратов искусственного кровообращения. Для нейтрализации 100 ЕД гепарина требуется 0,1—0,12 мл 1% раствора протамин сульфата. Для предотвращения кровоточивости при патологии печени употребляют викасол, который обладает активностью витамина К. Викасол является также антагонистом антикоагулянтов непрямого действия, однако по своей прокоагулянтной активности он значительно уступает витамину К<sub>1</sub>, природному кофактору синтеза протромбина и других факторов свертывания. Витамин К<sub>1</sub> широко используется за рубежом в качестве гемостатического средства. Его внедрение в практику отечественного здравоохранения представляется весьма целесообразным.

Из средств, повышающих свертываемость крови в общем кровотоке, следует отметить криопреципитат — препарат крови, обогащенный фактором VIII. Его рекомендуют главным образом для лечения кровотечений при гемофилии А, болезни Виллебранда, а также при других состояниях, когда отмечается снижение концентрации фактора VIII в крови. В состав криопреципитата входит также фактор XII, поэтому при дефиците последнего использование криопреципитата вполне адекватно.

Помимо указанных препаратов при лечении геморрагических диатезов применяют ряд средств растительного происхождения: лист крапивы, траву тысячелистника, водяного перца и душицы, кору калины, цветы арники. Действующие начала у этих препаратов не идентифицированы. В последнее время выделен алкалоид лагосол, ответственный за гемостатическую активность лагохилуса опьяняющего. Он разрешен фармакологическим комитетом МЗ СССР для клинического применения.

Из других гемостатических препаратов для внутреннего и местного употребления следует назвать гемофобин (раствор пектинов с добавлением хлорида кальция), а также используемые местно и парентерально желатин медицинский, этамзилат (дицинон), добезилат кальция (последние два препарата принимают и внутрь). Местно для остановки капиллярно-паренхиматозных кровотечений применяют следующие виды губок: гемостатическую, состоящую из нативной плазмы крови человека и тромбопластина, гемостатическую коллагеновую — из коллагена с добавлением фурациллина и борной кислоты, желатиновую — из специально обработанного желатина и фурациллина, а также фибринную изогенную пленку, содержащую фибрин человека, пропитанный раствором глицерина. Кроме того, назначают адроксон, вискозу, свечи антисептические биологические (содержащие бычью плазму, тромбопластин, левомицетин, новокаин, экстракт красавки, масло касторовое и масло какао), феракрил, тромбин, различные гемостатические клеи, статизоль и др. Однако все указанные препараты не обладают активностью, удовлетворяющей потребности клиники. В связи с этим поиск эффективных гемостатических средств представляется весьма актуальной задачей. Хороший гемостатический эффект отмечается, согласно нашим наблюдениям, при последовательном нанесении на рану салфетки, пропитанной раствором, содержащим тромбин, хлорид кальция, эпсилон-аминокапроновую кислоту. В качестве гемостатических средств, уменьшающих сосудистую проницаемость, иногда используют глюкокортикоиды.

Некоторые препараты предрасполагают к развитию тромбоза, особенно у лиц с повышенной активностью плазменного и клеточного гемостаза. Наибольшее значение в этом плане имеют гормональные контрацептивы за счет эстрогенного компонента. Такие препараты вызывают повреждение сосудистой стенки, повышение вязкости крови, концентрация факторов VII и X, снижение активности антитромбина III.

Спазм и тромбоз сосудов может возникнуть так-

же под влиянием эрготамина тартрата. Подобное действие препарата потенцируют антибиотики тетрациклинового ряда и производные фенотиазина.

Следует отметить, что в последние годы за рубежом выпускают значительное количество препаратов, позволяющих управлять системой гемостаза более эффективно. В частности, началось клиническое применение тканевого активатора плазминогена, а также препарата дефибрида, усиливающего выброс из сосудистой стенки простациклина и активатора плазминогена.

Внедрены в практику очищенный антиромбин III (для лечения тромбофилии и синдрома ДВС при гемодиализе, плазмаферезе, патологии печени), фибринстабилизирующий фактор (для лечения геморрагий, при лейкозах, патологии печени, костного мозга, для ускорения заживления ран). Выпускаются липидная фракция тромбопластина (для лечения и профилактики кровотечений при тромбоцитопатиях и тромбоцитопениях), концентрат факторов II, VII, IX, X (для лечения гемофилии В, при патологии печени, передозировке антикоагулянтов непрямого действия). Широко используется низкомолекулярный гепарин, не вызывающий тромбоцитопении и дающий меньший процент геморрагических осложнений. Разработаны методики биотехнологического приготовления факторов VIII, IX, антиромбина III, урокиназы, тканевого активатора плазминогена. Получены синтетические ингибиторы тромбина.

Все эти факты свидетельствуют о необходимости активизации исследований по разработке эффективных лекарственных регуляторов гемостаза, а также принятия мер, способствующих быстрому внедрению новых эффективных антикоагулянтов, антиагрегантов, тромболитических и гемостатических средств в клиническую практику.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балуда В. П., Баркаган З. С., Гольдберг Е. Д. и др. // Лабораторные методы исследования системы гемостаза. — Томск, 1980.
2. Машковский М. Д. // Лекарственные средства. — М. Медицина, 1985.
3. Ферстрате М., Фермилен Ж. Тромбозы. — М., Медицина, 1986.
4. Чазов Е. И., Лакин К. М. // Антикоагулянты и фибринолитические средства. — М., Медицина, 1977.
5. Ченборисова Г. Ш., Киселев А. О. // Казанский мед. ж. — 1982. — № 3. — С. 56—57.

Поступила 09.02.88.

## ОБМЕН ОПЫТОМ И АННОТАЦИИ

УДК 616.24—002.155—02:612.135

**Т. А. Журавлева (Саратов). Нарушения микроциркуляции и реологии крови у больных крупозной пневмонией**

Для выявления особенностей нарушения микроциркуляции при крупозной пневмонии было обследовано в динамике 35 больных.

Наряду с оценкой активности и распространенности воспалительного процесса, состояния внешнего дыхания и вегетососудистого тонуса у больных были проведены специальные исследования: биомикроскопия сосудов конъюнктивы и термотопография с определением разницы между: а) темпера-

турой груди и голени — орально-каудального отношения (ОК); б) температурой кожи проксимальных и дистальных частей конечностей — проксимально-дистального отношения (ПД); в) температурой в симметричных участках кожи — термодисимметрия (ТА). Соответствующие показатели у здоровых лиц составили  $3,5 \pm 0,2$ ,  $2,2 \pm 0,19$ ,  $0,5 \pm 0,03^\circ$ . Состояние гемокоагуляции и фибринолиза изучали с помощью тромбоэластографии, этаноловой пробы, по агрегационной способности эритроцитов и тромбоцитов, гематокрита.

Специальные исследования проводили в динамике заболевания: в фазах бактериальной агрессии (1—3-й сутки), стабилизации (7—10-е сутки) и выздоровления (перед выпиской).

По данным биомикроскопии нарушения микроциркуляции при крупозной пневмонии характеризовались в целом вовлечением вне- и внутрисосудистого отделов. Внесосудистые изменения проявлялись развитием диффузного отека и кровоизлияниями, внутрисосудистые — агрегацией форменных элементов крови в микрососудах, сосудистые — неравномерностью диаметра, спазмом артериол, увеличением числа функционирующих капилляров.

Стабилизация воспалительного процесса в легких, как правило, не приводила к заметному снижению выраженности нарушений микроциркуляции, они оставались и в стадии выздоровления.

Нарушения термотопографии — снижение показателя ОК, повышение ПД и умеренно выраженная термоасимметрия ( $1,7 \pm 0,1^\circ$ ) — были отмечены у всех больных. Положительная динамика показателей термотопографии происходила только в периоде выздоровления.

Нарушения реологических свойств крови были наиболее выраженными в фазе бактериальной агрессии (повышение гематокрита до  $55 \pm 0,02\%$ ; фибриногена — до  $8,8 \pm 0,02$  г/л; агрегации эритроцитов  $6,2 \pm 0,1\%$ , тромбоцитов —  $12,0 \pm 0,2\%$ , гиперкоагуляционная направленность изменений по данным тромбозаграфии).

К 10-му дню болезни на фоне сохраняющейся тенденции к гиперкоагуляции у части больных была отмечена и гипокоагуляционная направленность изменений, указывающая на коагулопатии потребления, а в сочетании с положительной этаноловой пробой и высоким значением  $K_{из}$  — на развитие синдрома ДВС.

При назначении корригирующих средств (цитохром с, курантил, реополиглокин, гемодез) 15 больным крупозной пневмонией выявлена более благоприятная динамика состояния микроциркуляции и гемореологии. Продолжительность лечения больных была сокращена в среднем на 5 койко-дней; кроме того, уменьшена и частота развития синдрома ДВС.

УДК 616.5—004.1—079.4:616.24—002.2

### Н. Б. Амиров (Казань). Микроциркуляция и диффузионная способность легких у больных системной склеродермией и хроническими неспецифическими заболеваниями легких

В доступной литературе мы не встретили данных об одновременном изучении микроциркуляции и диффузионной способности легких в целях дифференциальной диагностики хронических неспецифических заболеваний легких и легочных проявлений системной склеродермии, а также взаимосвязи этих параметров.

Нами проведено исследование микроциркуляции и диффузионной способности легких у 108 больных системной склеродермией (29) и хроническими неспецифическими заболеваниями легких (79). Мужчин было 53, женщин — 55.

Контрольная группа состояла из 33 здоровых лиц — 15 мужчин и 18 женщин.

У больных системной склеродермией по данным бульбарной биомикроскопии внесосудистые изменения были незначительными: периваскулярный отек — в 22% случаев, единичные геморрагии — до 11%. Сосудистый статус характеризовался значительным обеднением сосудистого рисунка с образованием полей «облысения» (62,5%), что связано с развитием облитерации микрососудов, их спаз-

мом и уменьшением числа функционирующих капилляров. Функционирующие сосуды были спазмированы преимущественно в артериальном отделе (50%). Внутрисосудистые изменения характеризовались замедлением кровотока, образованием конгломератов эритроцитов. Феномен Книзели в 25% случаев достигал значения 2.2.КП—III.

Снижение диффузионной способности легких было значительным и происходило за счет обоих компонентов (мембранного и сосудистого), что было обусловлено затруднением диффузии газов через утолщенную альвеолярно-капиллярную мембрану и уменьшением числа функционирующих микрососудов в результате рестриктивных процессов в легких:  $Д_{СЛ_{CO}} = 6,58 \pm 0,58$ ;  $D_m = 11,43 \pm 1,99$ ;  $U_c = 29,4 \pm 3,4$ .

Наибольшие изменения микроциркуляции выявлены у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких: периваскулярные изменения в виде очагов микрозастоя и инфильтрации — в 20%, геморрагий (свежих и очажков гемосидероза) — в 40%. Сосудистые изменения отмечались преимущественно в венозном отделе микроциркуляторного русла (увеличение диаметра венул — а/в соотношения 1:4 и 1:5 — в 44% случаев, извитость венул с их атоническими расширениями и неравномерностью калибра). В артериальной части изменения были несущественными. Имело место увеличение числа функционирующих капилляров с их извитостью и аневризматичностью. Внутрисосудистые изменения выражались в замедлении кровотока, появлении качательных движений эритроцитов, бусообразного и штрихпунктирного кровотока. Феномен Книзели преимущественно характеризовался как 2.2.КП в 56% случаях. Снижение диффузионной способности легких у больных происходило в основном за счет мембранного и в меньшей мере за счет сосудистого компонентов, что характерно для obstructивных процессов:  $Д_{СЛ_{CO}} = 12,44 \pm 1,03$ ;  $D_m = 22,91 \pm 2,29$ ;  $U_c = 36,95 \pm 3,69$ .

Таким образом, полученные результаты показали, что изменения в микроциркуляторном русле у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких по сравнению с таковыми у здоровых носили достоверный характер во всех его отделах. У больных системной склеродермией достоверными были сосудистые и внутрисосудистые изменения, тогда как внесосудистые нарушения были незначительными.

УДК 616.125—008.318—073.79

### А. М. Мамиш, Н. Е. Бурба (Казань). Редкий вариант предсердной парасистолии у детей

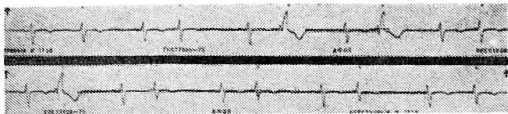
Предсердная парасистолия у детей встречается чаще, чем определяется. Она представляет собой самостоятельный вид аритмии с высокой активностью эктопического центра. Диагностика возможна лишь при электрокардиографическом исследовании. Для левопредсердной формы основным элементом обследования является ЭКГ правого грудного отведения ( $V_1$ ). Предсердный комплекс в  $V_1$  имеет форму щита и меча (пологое восходящее, конечная часть P — высокая остроконечная). Электрокардиографическими признаками предсердной парасистолии служат временные различия предэктопических интервалов, кратность межэктопических интервалов и наличие сливных комплексов.

Сложность диагностики парасистолии у детей связана с физиологическими особенностями частоты ритма согласно возрастным группам. Диффе-



рениальная диагностика парасистолии и экстрасистолии трудна и в некоторых случаях возможна лишь при использовании функциональных проб.

Приводим электрокардиограмму больной В., 12 лет, на которой регистрируется левопредсердная парасистолия с aberrантными желудочковыми комплексами эктопических импульсов (см. рис.). На ЭКГ, представленной в  $V_1$  отведении, — левопредсердная парасистолия. Комплексы QRS 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19-й — синусовые, QRS 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20-й — парасистолические. Длительность интервалов R—R 1—2, 3—4, 5—6, 7—8, 9—10, 11—12, 13—14, 15—16, 17—18, 19—20 равны соответственно 0,64, 0,44, 0,40, 0,36, 0,46, 0,36, 0,42, 0,43, 0,44, 0,55 с. Конфигурация зубца P в отведении  $V_1$  у синусовых импульсов имеет округлую форму (P — 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19), тогда



как в парасистолических комплексах (P — 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20) — форму шита и меча; следовательно, можно считать, что импульсы исходят из левого предсердия. Форма парасистолических комплексов QRS в  $V_1$  весьма различна — от обычного gS до gSR'; aberrантность тем больше выражена, чем меньше интервал R—R (от синусового до парасистолического импульсов).

Анализ ЭКГ показал расхождение в ритме между синусовыми и эктопическими импульсами, что отражает отсутствие конкретного предэктопического интервала. Эктопические импульсы исходят из левого предсердия и имеют выраженную aberrантность зубцов желудочкового комплекса. Приведенное наблюдение подтверждает сложность выявления у детей предсердной парасистолии.

За больной В. наблюдали в поликлинике и неоднократно консультировали на кафедре функциональной диагностики Казанского ГИДУВа с проведением ЭКГ-исследований. В анамнезе — перенесенный миокардит. Физическое развитие удовлетворительное; при аускультации определялась нерегулярность ритма, не связанная с дыханием. Больная получала антиаритмическую терапию: новокаиномид, препараты калия, витамины. Проведенное лечение не дало положительного эффекта. В настоящее время актуален вопрос об индивидуальном подборе антиаритмических препаратов. Как видно, ведение и лечение таких больных вызывает серьезные затруднения.

УДК 616.126.52—007.271—073.97

**А. И. Нефедова, З. Ш. Хасанов, А. С. Галявич, Д. Ю. Нейман (Казань). Эхокардиография в диагностике гипертрофического субаортального стеноза**

Гипертрофический субаортальный стеноз относится к числу редких и мало изученных заболеваний. Однако в последние годы его стали выявлять чаще благодаря внедрению в клиническую практику эхокардиографического метода исследования. Описываемое клиническое наблюдение иллюстрирует значимость эхокардиографии в диагностике данного заболевания.

Д., 19 лет, поступил 10.11.86 г. с жалобами на непродолжительные боли в области сердца колющего характера, одышку при ранее обычных физи-

ческих нагрузках (подъеме на лестнице, ходьбе), головокружение, обморочные состояния (особенно в бане), приступы ущемленного кратковременного сердцебиения. Подобные явления стал замечать у себя последние 8 мес. Раньше занимался физкультурой, увлекался легкой атлетикой (бег на 500 м). Окончил школу, ПТУ, в настоящее время работает слесарем-монтажником на заводе. Наследственность неотягощена.

При обследовании состояние удовлетворительное. Больной нормостенической конституции. Костно-мышечная и суставная системы не изменены. Лимфатические узлы не прощупываются. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычной окраски. Грудная клетка правильной формы, перкуторный звук ясный, дыхание везикулярное. Сердце: верхушечный толчок в пятом межреберье по левой срединно-ключичной линии, границы относительной тупости в пределах нормы; выслушивается систолический шум умеренной интенсивности на верхушке и по левому краю грудины в третьем—пятом межреберьях, не проводящийся на сосуды шеи; тоны ритмичны, достаточной громкости. Пульс — 50—60 уд. в 1 мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения. АД — 15,0/9,1 кПа. При рентгенографии сердца в трех проекциях патологии не выявлено. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень и селезенка не пальпируются. Анализы крови, мочи, кала патологии не выявили. На электрокардиограмме (рис. 1): синусовый

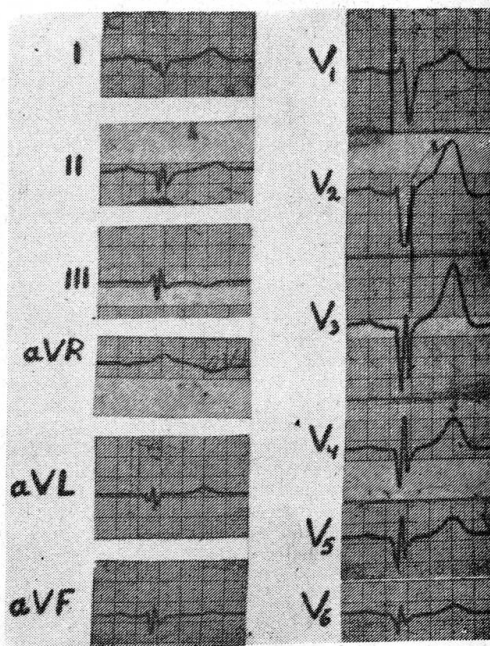
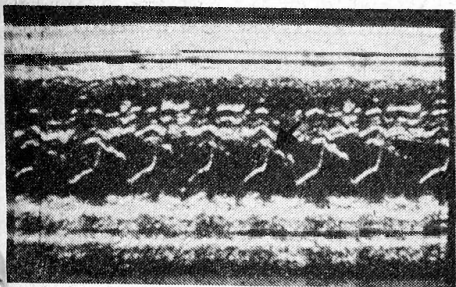


Рис. 1. Электрокардиограмма больной Д.

ритм, блокада задней ветви левой ножки пучка Гиса,  $\angle \alpha = 168^\circ$ , признаки перегрузки левого предсердия, патологический зубец Q в  $aVL$ ,  $V_{3-6}$  (глубина — 4—17 мм, продолжительность — до 0,03 с). При эхокардиографическом исследовании (рис. 2) у отечественном аппарате «УЗКАР-3» обнаружено следующее: асимметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки толщиной, равной 2 см; небольшой размер полости левого желудочка (диастолический диаметр — 3 см); соприкосновение





ПЖ  
МЖП  
ЛЖ  
и  
ПСМК  
ЗСЛЖ

Рис. 2. Эхокардиограмма больного Д. Условные обозначения: ПЖ — правый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ЛЖ — левый желудочек и ПСМК — передняя стенка митрального клапана, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, линия EF — указана стрелкой.

передней створки митрального клапана с межжелудочковой перегородкой в диастолу, снижение скорости раннего диастолического спада, линия EF более пологая, чем в норме.

На основании данных обследования (жалобы, систолический шум, патологический Q в aVL, V<sub>3-6</sub>, описанные выше эхокардиографические признаки) был поставлен диагноз субаортального мышечного стеноза. Следует заметить, что только эхокардиографические признаки являются специфическими для субаортального мышечного стеноза. Интерес данного случая состоит в том, что благодаря эхокардиографии у больного удалось диагностировать гипертрофическую кардиомиопатию без ее главных признаков — кардиомегалии и сердечной недостаточности.

УДК 616.653.455.623:616.127—005.4—08:[542.978 + 546.41

### В. А. Комиссаров (Одесса). Особенности антиангинального действия изоптина в зависимости от состояния углеводного обмена

Мы провели сравнительную оценку изменений показателей центральной и периферической гемодинамики, сократительной и релаксационной функции миокарда левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца под влиянием изоптина в зависимости от состояния углеводного обмена.

Были обследованы 53 пациента мужского пола в возрасте от 36 до 64 лет с хронической коронарной недостаточностью I—II степени. Заболевание длилось в среднем  $3,7 \pm 0,2$  года, не имело клинических признаков недостаточности кровообращения и протекало без сопутствующей артериальной гипертензии.

По результатам глюкозотолерантного теста все обследованные были разделены на 2 сопоставимые по возрасту и клиническому течению заболевания группы: в I-ую вошли больные (36 чел.) с гликемией до  $7,8$  ммоль/л через 2 ч после нагрузки глюкозой, во 2-ую (17) — от  $7,8$  до  $11,0$  ммоль/л. Уровень гликемии натощак у обследованных обеих групп был примерно одинаковым и не выходил за рамки физиологических нормативов.

Анализ результатов исследования показал, что в исходном состоянии показатели центральной, периферической гемодинамики, сократительной и релаксационной функции сердца у больных обеих групп существенно не различались, однако через 3 ч после однократного приема внутрь изоптина изучаемые показатели имели качественные и количественные расхождения (см. табл.).

### Зависимость влияния изоптина на показатели кардио- и гемодинамики у больных ИБС от состояния углеводного обмена

Показатели	Группы больных			
	1-я		2-я	
	до приема	после	до приема	после
САД, кПа	$17,34 \pm 0,23$	$16,84 \pm 0,36$	$17,12 \pm 0,56$	$16,71 \pm 0,38$
ДАД, кПа	$11,08 \pm 0,23$	$10,81 \pm 0,21$	$11,22 \pm 0,25$	$10,57 \pm 0,21^*$
УИ, мл·м <sup>-2</sup>	$44,5 \pm 2,7$	$47,4 \pm 2,2$	$45,1 \pm 2,3$	$47,9 \pm 2,0$
СИ, л·мин <sup>-1</sup> ·м <sup>-2</sup>	$3,2 \pm 0,3$	$3,2 \pm 0,3$	$3,1 \pm 0,3$	$3,9 \pm 0,2^*$
УПС, усл. ед.	$30,6 \pm 1,5$	$29,8 \pm 1,3$	$31,3 \pm 1,5$	$25,9 \pm 1,4^*$
КДД, кПа	$1,5 \pm 0,05$	$1,4 \pm 0,04$	$1,4 \pm 0,04$	$1,5 \pm 0,04^*$
ср. V рассл., кПа·с <sup>-1</sup>	$103,1 \pm 4,9$	$92,3 \pm 4,6$	$98,9 \pm 5,7$	$109,5 \pm 5,3$
ср. V сокр., кПа·с <sup>-1</sup>	$201,3 \pm 9,0$	$177,3 \pm 7,5^*$	$195,2 \pm 9,9$	$167,1 \pm 8,8^*$

Примечание. \* — достоверность различий по сравнению с исходными значениями. САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД; УИ — ударный индекс; СИ — сердечный индекс; УПС — удельное периферическое сопротивление; КДД — конечное диастолическое давление в левом желудочке; ср. V рассл. — средняя скорость изоволюмического расслабления миокарда левого желудочка; ср. V сокр. — средняя скорость изоволюмического сокращения миокарда левого желудочка.

У больных I-й группы средние величины давления наполнения левого желудочка (ДН), скорости расслабления (V рассл.) и скорости сокращения (V сокр.) миокарда левого желудочка примерно совпадали. Незначительное снижение ДН и V рассл. сочеталось с достоверным снижением V сокр. В то же время у больных 2-й группы наблюдалась диссоциация в динамике этих показателей. Увеличение ДН и V рассл. сопровождалось достоверным снижением V сокр. Трудно объяснить физиологический смысл данного несоответствия, так как между скоростью расслабления и сокращения миокарда существует тесная корреляция. Вероятно, изоптин, обладая разносторонним действием на сердечно-сосудистую систему, способен в одних случаях, не нарушая существенно процесс расслабления миокарда, значительно снижать сократительную его функцию и оказывать выраженный брадикардитический эффект, в других — приводить к значительному положительному эффекту периферической артериальной вазодилатации и электромеханической диссоциации процессов сокращения и расслабления миокарда левого желудочка. Такое дифференцированное действие препарата зависит не только и не столько от его дозы, как считают большинство авторов, сколько от функционального состояния кальциевого обмена в сердечной мышце. Ключевой эффект препарата, снижающего приток ионов кальция по специфическим медленным кальциевым каналам в сарколемме, зависит в определенной мере от уровня нарушения обмена ионизированного кальция в сердечной мышце. У больных с нормогликемией изоптин, снижая все параметры изоволюмического напряжения и расслабления, вызывает временную кардиоплегию, которая в сочетании с урежением сердечного ритма приводит к снижению потребления миокардом кислорода. Качественная неоднородность показателей, характеризующих сократительную и релаксационную функцию левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца с нарушенной толерантностью к глюкозе свидетельствует о нарушении у них обмена ионизированного кальция в сердечной мышце.

це. Действие ингибитора кальция изоптина на сердечную мышцу проявляется снижением контрактности и степени изоволюмического расслабления при одновременном повышении скорости расслабления.

Проба с изоптином, выполненная в стандартизованных условиях, позволяет избежать возможных ошибок в интерпретации конечного действия препарата, выявляет латентную недостаточность релаксационной функции миокарда у больных ишемической болезнью сердца с латентным диабетом.

УДК 616—001.5—085.384

### В. Е. Крылов (Казань). Критерии коррекции объема циркулирующей крови у больных с тяжелыми механическими повреждениями

У больных с механическими повреждениями в той или иной мере выражены изменения объема циркулирующей крови, что, безусловно, сказывается на кровообращении и кислотно-щелочном состоянии. Поэтому одна из первоочередных задач реанимационного пособия — нормализация объема циркулирующей крови. Количество и темп инфузии должны определяться не по интегральным показателям артериального давления и пульса, то есть эмпирически, а индивидуально для каждого больного.

Объем и скорость вливания жидкостей для восполнения объема циркулирующей крови предлагаем рассчитывать следующим образом. Минутный объем кровообращения (МОК) определяем с помощью интегральной вазографии по методу

Е. А. Духина: 
$$\text{МОК} = \frac{A \cdot K \cdot P}{A_k \cdot O} \cdot \text{ЧСС}$$
, где  $A$  — амплитуда реографической волны (см),  $K$  — калибровочное сопротивление (Ом),  $P$  — масса тела исследуемого,  $A_k$  — высота калибровочного импульса (Ом),  $O$  — полное электрическое сопротивление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

По методу Лендиса вычисляем фильтрацию жидкости из кровеносного русла в ткани или, наоборот, из тканей в кровеносное русло. Величину фильтрационной жидкости ( $\Phi$ ) рассчитываем по формуле: 
$$\Phi = \frac{\text{Гем } a \cdot 100}{\text{Гем } a} - 100$$
, где Гем  $a$  — гематокрит артериальной крови, Гем  $a$  — гематокрит венозной крови.

Изменения объема эритроцитов за время однократного прохождения крови в организме незначительны и при расчетах этой величины можно пренебречь. Расчеты ведем в следующей последовательности: 1) определяем  $\Phi$ , проходящей из сосудистого русла в ткани или, наоборот, из тканей в сосудистое русло при прохождении 100 мл крови; 2) по Ван-Слайку-Барашкову вычисляем должный и существующий объем циркулирующей крови; 3) учитывая минутный объем кровообращения, определяем количество жидкости, проходящей из сосудистого русла в ткани или, наоборот, из тканей в сосудистое русло за единицу времени: 
$$\text{ЖФ} = \frac{\Phi \cdot \text{МОК}}{100}$$
; 4) зная

дефицит объема циркулирующей крови и количество жидкости, проходящей из сосудистого русла в ткани или, наоборот, из тканей в сосудистое русло, рассчитываем объем вливания жидкости за единицу времени.

Пример. И., 32 лет, поступил в клинику 18.04.80 г. с диагнозом: сочетанная закрытая черепно-мозговая травма, ушиб головного мозга, суб-

арахноидальное кровоизлияние, открытый перелом бедренной кости в средней трети со смещением.

Исходные данные: АД — 12,0/6,7 кПа, частота пульса — 120 уд. в 1 мин, Гем  $a$  — 36%, Гем  $a$  — 38%, минутный объем кровообращения — 7,6 л. Масса тела — 70 кг.

Вычисляем количество жидкости, проходящей из сосудистого русла в ткани.  $\Phi = 5,3$ , значит, 5,3 мл жидкости из 100 мл крови. Находим должный (ОЦКд) и существующий (ОЦКс) объем циркулирующей крови по Ван-Слайку-Барашкову — соответственно 5,6 и 5,1 л, затем количество жидкости, проходящей из сосудистого русла в ткани за единицу времени (например, за 1 мин):  $\text{ЖФ} = 402$  мл/мин. Таким образом, из сосудистого русла в ткани за 1 мин проходит 0,4 л жидкости. По дефициту объема циркулирующей крови (ОЦКд — ОЦКс = 0,5 л) и количеству жидкости, проходящей из сосудистого русла в ткани (0,4 л), рассчитываем объем вливания жидкости (0,9 л).

Наше предложение совпадает с рекомендациями Фирга и Тейгала вливать кровь при шоке до достижения стойкого стабильного АД со скоростью сначала 4—5 мл на 1 кг массы в минуту (300—500 мл/мин), затем 150—300 мл/мин и лишь после этого переходить на струйное вливание.

Инфузия гипертонических и гипертонических растворов, тромбирование поврежденных сосудов, остановка кровотечения замедляют перемещение жидкости из сосудистого русла в ткани. Применение указанного выше способа позволяет более адекватно определять объем и скорость вливания жидкости для восполнения объема циркулирующей крови у больных с тяжелыми травматическими повреждениями.

УДК 616.89—008.441.13—07:547.922

### Л. И. Землянова, Т. А. Милкина (Казань). Диагностическое значение определения холестерина липопротеидов высокой плотности при алкоголизме

В последние годы ведутся поиски объективных чувствительных лабораторных тестов для ранней диагностики злоупотребления алкоголем. Было показано, что под влиянием алкоголя наблюдается повышение в крови уровня отдельных липидов, особенно холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Отмечалась прямая корреляция между частотой приема алкоголя и уровнем липидов крови.

Целью данной работы являлось изучение динамики содержания липидов в крови при алкоголизме. Обследованы 41 больной алкоголизмом II стадии и 10 здоровых мужчин (контрольная группа). Возраст больных колебался от 23 до 55 лет. Кровь для исследования брали утром натощак при поступлении больных и через 12 дней лечения в ЛТП.

Была изучена динамика в крови общего холестерина, ХС ЛПВП и триглицеридов. Концентрация общего холестерина и ХС ЛПВП определяли прямым методом Ильяка; последних — в супернатанте сыворотки крови после осаждения липопротеидов низкой и очень низкой плотности 2М хлоридом марганца в присутствии геларина.

У здоровых мужчин уровень липидов крови колебался в следующих пределах: ХС ЛПВП — от 0,9 до 1,3 ммоль/л, триглицеридов — от 0,45 до 1,9 ммоль/л, общего холестерина — от 3,0 до 6,2 ммоль/л.

Анализ содержания липидов в крови, проведенный у всех больных при поступлении в ЛТП, выявил повышение уровня ХС ЛПВП до  $1,7 \pm 0,2$

ммоль/л. Высокий уровень ХС ЛПВП ( $2,5 \pm 0,3$  ммоль/л) обнаружен у 53% больных, причем его повышение зависело от возраста. Так, у лиц в возрасте от 23 до 39 лет его уровень составлял  $2,7$  ммоль/л, тогда как в возрасте 40—55 лет —  $2,2$  ммоль/л. Средний уровень триглицеридов крови больных при поступлении был в пределах нормы ( $1,6 \pm 0,2$  ммоль/л). Повышение содержания триглицеридов сыворотки крови до  $2,5 \pm 0,3$  ммоль/л наблюдалось у 36,5% больных. Отмечалась обратная зависимость между содержанием триглицеридов и ХС ЛПВП. Так, уровень ХС ЛПВП у больных с гипертриглицеридемией был гораздо ниже, чем при нормотриглицеридемии (соответственно  $1,9$  и  $2,9$  ммоль/л). Средний уровень общего холестерина сыворотки крови всех больных при поступлении был в пределах нормы ( $5,2 \pm 0,4$  ммоль/л). Небольшое повышение его уровня констатировано лишь у 22,2% больных.

Исследование липидов крови больных через 12 дней лечения показало достоверное понижение до нормальных величин уровня ХС ЛПВП (в среднем  $1,2 \pm 0,1$  ммоль/л), тенденцию к понижению содержания общего холестерина (в среднем  $4,0 \pm 0,3$  ммоль/л) и к повышению уровня триглицеридов крови (в среднем  $1,7 \pm 0,2$  ммоль/л).

Таким образом, нами выявлено почти двукратное увеличение уровня ХС ЛПВП в сыворотке крови у 53% больных до начала лечения; причем более значительным оно было у лиц молодого возраста.

Следовательно, подъем уровня ХС ЛПВП в крови может служить объективным и чувствительным диагностическим признаком злоупотребления алкоголем, а его нормализация у больных хроническим алкоголизмом — ценным тестом контроля за ходом лечения и критерием воздержания от приема алкоголя.

УДК 616.367—003.7—073.75

### С. А. Кондрашин (Калуга). Рентгеноэндобилярные вмешательства при холестазах различной этиологии

Хорошие результаты применения рентгеноэндобилярных вмешательств при различных формах поражений желчных путей, невысокая стоимость этих манипуляций по сравнению с операцией или эндоскопией, а также высокая частота билярной патологии диктуют необходимость более широкого внедрения данного метода в практику здравоохранения.

В настоящее время наш опыт насчитывает более 40 чрескожных чреспеченочных холангиографий с помощью сверхтонких игл «Хиба» и стилет-катетеров, в ходе которых проводили различные рентгеноэндобилярные вмешательства. Стандартная программа их осуществления через иглу включала в себя холангиографию, отмывание желчных путей физиологическим раствором, извлечение контрастного вещества и желчи после исследования, внутривнутрипротоковую антибиотикотерапию, введение спазмолитиков.

Выраженная обтурационная желтуха на почве опухоли желчных протоков и окружающих тканей, стриктур и стенозов желчевыводящих путей служит показанием к более сложным рентгеноэндобилярным вмешательствам. Подобным больным выполняли глубоко зондирование внепеченочных желчных протоков специальным зондом с последующим наружным желчеотведением, бужирование сужений различного характера. Наружное

и наружновнутреннее желчеотведение производили 4 больным с опухолью гепатикохоледоха и одной больной с холедохолитиазом как паллиативную операцию или в качестве предоперационной подготовки. Наибольшая длительность желчеотведения составила 4 недели.

В 4 случаях дренирования холедоха по Вишневскому при стенозах воспалительного характера в послеоперационном периоде через дренаж осуществляли катетеризацию и баллонную дилатацию зоны стеноза холедоха баллон-катетером ЭП ГИТО диаметром 6 мм с последующим наружновнутренним желчеотведением. Эффективность дренирования желчных путей зависела от внутреннего диаметра катетера, который был не менее  $2,7—3,0$  мм, что позволяло эвакуировать из печени по  $800—1000$  мл желчи в сутки и быстро купировать желтуху. Хороший отток желчи по дренажу предотвращает подтекание желчи вдоль катетера в брюшную полость, что имеет место при неадекватном использовании дренажей малого диаметра.

2 больным с резидуальными камнями холедоха через фистулу желчного пузыря удаляли камень петлей Дормиа в одном случае и осуществляли фрагментацию конкремента с форсированным вымыванием мелких осколков из холедоха в двенадцатиперстную кишку — в другом. Свищи желчного пузыря закрылись. Наблюдение в течение 2 лет показало, что пациенты здоровы.

Все манипуляции выполняли под местной анестезией на рентгенодиагностических аппаратах с рентгеноувеличением («Ундистат», «Хирадур-125» «ТУР-Д-800»).

Наш опыт показывает, что в настоящее время сложились условия для более широкого внедрения рентгеноэндобилярных вмешательств в практику работы многопрофильных лечебно-профилактических учреждений. Для проведения данных обследований нужны опытные врачи-ангиологи, а также необходим выпуск соответствующих инструментов.

УДК 618.3—008.6+618.346—008.811.1

### М. А. Ярцева (Ленинград). Гестоз беременных и многоводие

В последнее время все большее внимание клиницистов привлекает такое осложнение беременности, как многоводие.

В доступной литературе мы не обнаружили работ, которые бы раскрывали особенности течения гестоза беременных при многоводии. Кроме того, было бы интересно изучить частоту гестоза и его развитие с учетом возможных причин многоводия, оценить исход беременности для матери и плода при сочетании данных осложнений.

Под наблюдением находилась 161 беременная с многоводием, из них у 142 (88,2%) был гестоз беременных. Основной контингент (61,3%) составили беременные в возрасте от 20 до 30 лет.

Диагноз многоводия ставили по результатам клинического и ультразвукового (УЗИ) исследований, проводимых в динамике. Рассматривали только случаи хронического многоводия, при которых количество околоплодных вод было не менее чем  $1,5$  л. В зависимости от формы и тяжести гестоза применяли инфузионную, седативную, спазмолитическую, гипотензивную терапию и др.

При гестозе беременных и многоводии чаще всего выявлялись хроническая урогенитальная инфекция и инсулинзависимый сахарный диабет, нередко они сочетались. Довольно большую группу

составили беременные с резус-отрицательной кровью без антител (13). У 49 беременных был инсулинзависимый сахарный диабет, у 34 — пиелонефрит, у 32 — генитальная инфекция, у 11 — ревматизм неактивной формы.

Наиболее часто встречающейся формой гестоза беременных при многоводии и сопутствующей патологии является отек. При сахарном диабете отек был у половины беременных. Нефропатия наблюдалась в основном при тяжелом течении сахарного диабета. У беременных с резус-отрицательной кровью нефропатия встречалась чаще, чем у беременных, у которых не было антител. При пиелонефрите у половины женщин была диагностирована нефропатия, тогда как при ревматизме и генитальной инфекции почти у всех был отек.

Отек беременных чаще предшествовал многоводию, а нефропатия возникла одновременно или после его развития. Отек появлялся преимущественно в сроки беременности от 26—27 до 36—37 нед, нефропатия — от 29—30 до 39—40 нед, многоводие — от 29—30 до 38—39 нед. При резус-конфликтной беременности с наличием антител нефропатия определялась раньше. У беременных с многоводием помимо гестоза имели место следующие осложнения: угроза прерывания беременности (32%), токсикоз ее первой половины (7,7%), многоплодие (3,5%), тазовое предлежание (3,5%), меняющееся положение плода (1,4%). У 29% беременных была анемия, у 14,8% — ОРЗ при беременности, у 7,7% — сердечно-сосудистые заболевания, у 4,9% — заболевания дыхательной системы.

Из 142 женщин с многоводием и гестозом исход беременности был прослежен у 95: срочными родами беременность закончилась у 58 (61,0%), преждевременными — у 35 (36,8%), запоздалыми — у 2 (2,2%). Преждевременные роды чаще наблюдались у беременных с инсулинзависимым сахарным диабетом и резус-конфликтом, а также при сочетании пиелонефрита и сахарного диабета. У 14 из 35 женщин с преждевременными родами было произведено досрочное прерывание беременности (при сахарном диабете — у 10, при резус-конфликте с наличием антител — у 2 и при хроническом пиелонефрите — у 2) в основном по показаниям со стороны плода.

В родах возникли следующие осложнения: несвоевременное отхождение вод (у 32,6%), аномалии родовой деятельности (у 12,6%), отслойка нормально расположенной плаценты (у 3,2%), нарушение жизнедеятельности плода (у 35,8%). Роды закончились оперативно у 23 женщин: кесарево сечение произведено у 19 (по показаниям со стороны плода — у 15, со стороны матери — у 4), акушерские щипцы наложены у 4. У 18 женщин с сахарным диабетом роды разрешены кесаревым сечением, у 4 — наложением акушерских щипцов. При хронической инфекции кесаревым сечением роды завершены у 3, при резус-конфликте — у 2.

У 95 женщин родились 90 живых детей, из них в хорошем состоянии (по шкале Апгар — 8—10 баллов) — 53 ребенка: 28 — у женщин с сахарным диабетом, 16 — при резус-отрицательной крови и несовместимости по АВО и 9 — при хронической инфекции. В удовлетворительном состоянии (по шкале Апгар — 6—7 баллов) рождены 23 ребенка: 15 — при сахарном диабете, 2 — при резус-отрицательной крови с наличием антител, 6 — при хронической инфекции. Асфиксия возникла у 14 детей: у 8 — при инсулинзависимом сахарном диабете, у 3 — при резус-отрицательной крови без антител, один — при резус-отрицательной крови с наличием антител, 2 — при хронической инфекции.

Таким образом, неблагоприятные результаты встречались чаще у беременных при резус-отрицательной крови с антителами и инсулинзависимом сахарном диабете. Из 93 детей перинатально погибли 8 (8,2%): антенатально — 4, интранатально — один, умерли в 1-е сутки — 3. Причиной антенатальной гибели детей (в сроки беременности 29—33 нед) во всех случаях была отечная форма гемолитической болезни. Интранатальная смерть плода наступила у повторнородящей 34 лет при тяжелом инсулинзависимом сахарном диабете, нефропатии II и многоводии. Ребенок родился на сроке 35 нед с массой тела 4500 г; у него были диабетическая фетопатия, коарктация аорты и родовая травма. Из 3 умерших в 1-е сутки у одного доношенного ребенка была отечная форма гемолитической болезни. Другой недоношенный ребенок погиб через 15 ч от рождения — причиной смерти явились гиалиновые мембраны. Его мать страдала инсулинзависимым сахарным диабетом, гломерулосклерозом и хроническим пиелонефритом. У матери третьего ребенка, умершего от внутриутробной пневмонии и гиалиновых мембран, были ревматизм, митральный порок сердца; кроме того, в 32 нед беременности она перенесла ангину.

При гестозе беременных и многоводии перинатальная смертность на фоне сахарного диабета составила 4,1% при резус-конфликтной беременности с наличием антител — 25% (все погибли от отечной формы гемолитической болезни), при хронической инфекции — 5,6%. Таким образом, сочетание гестоза беременных и многоводия чревато большой частотой неблагоприятных исходов для плода.

Итак, своевременное выявление диабета беременных, адекватная компенсация сахарного диабета, выявление очагов хронической инфекции и антибактериальная терапия с учетом характера возбудителя и переносимости препаратов могут явиться методом профилактики развития гестоза беременных.

УДК 616.284/288--006

**В. М. Бобров, Н. А. Кирьянов (Ижевск). Новое образование наружного и среднего уха**

Мы наблюдали с 1977 г. по настоящее время 50 больных (мужчин — 22, женщин — 28) с опухолью уха. 2 пациента были моложе 20 лет, 8 — в возрасте от 21 до 30 лет, 13 — от 31 до 40, 12 — от 41 до 50, 6 — от 51 до 60, 9 — старше 61 года.

Наиболее часто встречались опухоли и опухолеподобные образования из покровного эпителия (19) и мезенхимы (16), затем невусы (9). Преимущественно все они располагались в ушной раковине и перепончатом отделе наружного слухового прохода.

Среди доброкачественных опухолей из покровного эпителия чаще обнаруживалась папиллома (4). Кератоакантома была диагностирована у 4 больных. Данная опухоль характеризуется быстрым ростом, циклическим течением и склонностью к самоизлечению. Клинически имеет вид узла, которой растет 3—4 нед, затем его рост прекращается. Через 6—12 нед узел уменьшается и на его месте образуется рубец. Однако опухоль может иметь и длительное рецидивирующее течение на протяжении ряда лет.

Под нашим наблюдением находился больной 31, 77 лет, который поступил в ЛОР-отделение с жалобами на опухолевидное образование в области правой ушной раковины, шелушение кожи, зуд



Небольшая сухая корочка на правой ушной раковине появилась около 13 лет назад с последующим изъятием и зудом. В последнее время отмечал появление и рост опухоли. Объективно: в треугольной ямке правой ушной раковины расположено полушаровидное образование до 1 см в диаметре в виде бледно-розового узла плотной консистенции с кратерообразным углублением в середине. Больному была произведена частичная резекция правой ушной раковины. Микроскопически в центральной части образования видны роговые массы, над которыми нависал эпителий в виде воротничка. Дно и края были представлены многослойным плоским эпителием с явлениями гипер- и паракаратоза, акантоза. Послеоперационное течение гладкое. Выписан в удовлетворительном состоянии. Во время контрольных осмотров в течение 4 лет рецидива заболевания не выявлено.

Эпидермоидные кисты кожи уха были у 4 больных.

По сравнению с онкологическими заболеваниями других ЛОР-органов злокачественные эпителиальные новообразования уха встречались значительно реже. Под нашим наблюдением находился один больной с базиломой ушной раковины и 7 — с раком уха (мужчин — 4, женщин — 3, возраст — от 39 до 76 лет). У 3 пациентов раковая опухоль локализовалась на ушной раковине, у 4 — в среднем ухе. У всех 7 больных рак имел строение плоскоклеточного ороговевающего. При локализации опухоли в ушной раковине (у 3) производили резекцию последней. Больные находятся под наблюдением в течение 3—4 лет — рецидивов нет. 3 больным с раком среднего уха были выполнены радикальные операции на ухе. Один больной в запущенной стадии заболевания (рак IV стадии) умер через 4 мес после операции; у второго больного после операции и облучения наблюдаем 9 лет, за третьим — один год; четвертый пациент от предложенной операции отказался, получил лучевую терапию, на учете находится один год.

Гидраденома (церуминома) — опухоль из апокриновых (серных) желез наружного слухового прохода — диагностирована у 2 больных. Новообразование мягкотканное, растет медленно с выраженной тенденцией к малигнизации, часто обладает инфильтративным, деструктурирующим ростом. В начальном периоде опухоль располагается на стенке наружного слухового прохода, по мере увеличения заполняет слуховой проход и внешне напоминает полип. При распространении церуминомы в сторону барабанной перепонки может развиваться хронический гнойный средний отит с кариезом кости и холестеатомой.

Цилиндрому (тюрбанную опухоль) обнаружили у больной 82 лет. В последние полгода отмечала быстрый рост новообразования наружного слухового прохода. Своевременная диагностика и хирургическое лечение привели к полному излечению больной.

Среди опухолей из мезенхимы ангиомы и ангиофибромы диагностированы нами у 5 больных. У 3 больных новообразования локализовались в хрящевом отделе наружного слухового прохода, у 2 — в области ушной раковины. У одного новообразование развилось после травмы ушной раковины. После небольших травм все опухоли были склонны к кровотечению. Опухоли удалены в пределах здоровых тканей. При контрольных осмотрах в течение 3—5 лет рецидива заболевания не отмечено.

Под нашим наблюдением находились 3 человека с фибромой в мочке уха. У одной женщины фиброма развилась после прокола иглой мочки уха для

ношения серег, у второго больного — после удаления невуса, у третьего — без видимых причин. Опухоли рецидивировали, иногда многократно, и требовали оперативного лечения.

У 5 пациентов были келоиды мочки уха. У 3 больных келоид возник через 0,5—2 года после проколов (в стерильных условиях) мочки уха для ношения серег, у 2 — через 1—1,5 года после резаной раны уха. Во всех случаях в мочке уха появлялось уплотнение (от 1 до 3 см), которое постепенно увеличивалось и превращалось в бугристое плотное безболезненное образование неправильной формы, без четких границ. Иногда оно было множественным. Лечение келоидов хирургическое.

Остеомы диагностированы у 3 больных. Все три новообразования были удалены эндаурально.

К наиболее частым новообразованиям уха относятся невусы. Они бывают различных видов — пигментными, беспигментными, папилломатозными и др. Врожденные невусы почти не озлокачествляются, приобретенные же могут подвергаться злокачественному перерождению. Ускорению роста, изменению окраски, появлению болезненности можно считать первыми признаками малигнизации.

Дермальный невус выявлен нами у 9 больных. Опухоль локализовалась чаще всего у входа в наружный слуховой проход в перепончато-хрящевом отделе. Новообразования были удалены эндаурально в пределах здоровых тканей.

Под нашим наблюдением в течение ряда лет находился больной В., 32 лет, с невриномой слухового прохода. 9 лет назад у него впервые была удалена невринома наружного слухового прохода, которая располагалась на передней стенке в хрящевом отделе. В 1983 г. возник рецидив опухоли, и было произведено ее удаление. Гистологический диагноз — невринома. По нашему мнению, причиной рецидива невриномы наружного слухового прохода могло быть неполное удаление опухоли при первой операции.

Наш опыт показывает, что опухоли уха являются редкой патологией, мало знакомой врачам общего профиля. Несвоевременное их лечение приводит к понижению слуха, нагноению, а в ряде случаев и к смерти больного. Обнаружение новообразований при диспансерных осмотрах населения на ранних этапах их развития позволяет провести своевременное хирургическое вмешательство без значительно разрушения окружающих тканей и сохранить слух.

УДК 616.248—056.43—022.7—085.846—032:611.91

**Д. И. Тарасов, И. Б. Шеврыгин** (Москва). Электролечение больных хроническим гнойным гайморитом

В условиях стационара проведено лечение 85 больных хроническим гнойным гайморитом в возрасте от 8 до 16 лет. Длительность заболевания — от 5 мес до 12 лет.

Больные были разделены на 3 группы, идентичные по полу и возрасту. В 1-ю вошли 33 пациента, которым проводили курс воздействия дециметровыми волнами на функциональноактивный комплекс «грудина — вилочковая железа». Излучатель от аппарата «Ромашка» располагали контактно, ежедневно меняя локализацию — то на правую, то на левую нагрудные области. Доза — 60 мВт/см<sup>2</sup>, продолжительность — 10 мин (курс — 12 процедур). 31 больной 2-й группы получал лечение дециметровыми волнами локально — на верхнечелюстные пазухи. Цилиндрический излучатель от

аппарата «Ромашка» располагали контактно на верхнечелюстные пазухи — один день на левую, следующий — на правую. Параметры процедур аналогично применены у больных 1-й группы.

21 больного 3-й группы лечили электрическим полем УВЧ с частотой 27,12 МГц, генерируемым аппаратом «Термоpulse-700». Конденсаторные пластины диаметром 13 см устанавливали во фронтально-затылочном положении с зазором по 3 см с каждой стороны. Использовали слаботепловую дозу (первые 3 ступени). Последовательность процедур УВЧ-терапии была такой же, как в 1 и 2-й группах.

Лечение дециметровыми волнами и электрическим полем УВЧ больные переносили хорошо.

В конце курса лечения у больных 1-й группы констатирована положительная динамика изучаемых показателей: жалоб не было у всех 33 больных, при микрориноскопии не выявлено признаков хронического гнойного воспаления у 31 больного, показатели ольфактометрии нормализовались у 31, ринопневмометрии — у 33, термометрии — у 31, рН содержимого пазух и носового секрета изменилось в сторону нормализации у 29. У всех пациентов исчез гной при контрольных пункциях. Больные были переведены на поддерживающую терапию с отменой антибиотиков, антигистаминных препаратов и других сильнодействующих медика-

ментов. Количество лечебных пункций верхнечелюстных пазух удалось сократить до 2—3, а средний койко-день — в 2,9 раза.

После окончания локального применения дециметровых волн на верхнечелюстные пазухи у всех больных 2-й группы жалоб также не было, показатели микрориноскопии, нормализовались у 29, ольфактометрии — у 30, ринопневмометрии — у 31, термометрии — у 31, рН носового секрета и содержимого пазух снизились у 29. Гноя при контрольных пункциях не было у 30. 17 больных перевели на поддерживающую терапию. Общее количество пункций было сокращено до 3—4, средний койко-день — в 2 раза.

У больных 3-й группы жалоб также не отмечалось: данные микрориноскопии нормализовались у 19, ольфактометрии — у 20, ринопневмометрии — у 21, термометрии — у 19; изменение соотношения кислотно-щелочного равновесия содержимого пазух и носового секрета констатировано у 19 больных. Среднее количество пункций удалось сократить до 2-7, средний койко-день — в 2,7 раза. Все больные 3-й группы получали поддерживающую терапию.

Таким образом, можно сделать вывод об эффективности применения электрических и электромагнитных полей при лечении хронического гнойного гайморита.

## СОЦИАЛЬНАЯ ГИГИЕНА

УДК 616—053.2:614.88

### МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ОКАЗАНИЯ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ

*Р. А. Закирова, М. В. Белогорская*

*Кафедра детских болезней лечебного факультета (зав. — проф. Е. В. Белогорская) Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института имени С. В. Курашова, станция скорой и неотложной медицинской помощи (главврач — Е. Е. Ефремов), Казань*

Целью исследования являлось изучение медико-социальных аспектов обращаемости за скорой медицинской помощью детям путем изучения каждого случая вызова. Результаты работы предназначены для рациональной организации службы скорой медицинской помощи детям, определения профиля и оснащения бригад.

Нами проведен анализ 331 вызова педиатрической бригады скорой медицинской помощи к детям в возрасте до 7 лет. В 75% случаев медицинская помощь требовалась детям раннего возраста (в 40% — детям до 1 года, в 35% — от 1 года до 3 лет), в 25% — заболевшим от 3 до 7 лет. Заболевания органов дыхания диагностированы у 68,2% детей, отравления и несчастные случаи — у 10,3%, хирургическая патология — у 8,2%, дисфункция желудочно-кишечного тракта — у 4,2%, инфекционные болезни — у 8,3%, прочие заболевания — у 0,8%.

У большинства детей (62,8%) с заболеваниями органов дыхания было ОРЗ, причем в основном у организованных (78,8%). Детские инфекционные заболевания (корь, скарлатина, ветряная оспа, эпидемический

паротит) отмечались также у организованных детей. Преобладание числа организованных детей с ОРЗ объясняется большой частотой заболеваний дыхательных путей в раннем возрасте в результате контактов в семье с больными родителями или другими детьми, посещающими детские учреждения. Среди заболевших 57,7% составляли мальчики, 42,3% — девочки, однако с дисфункцией желудочно-кишечного тракта девочек было больше (62,5%).

Подавляющее количество вызовов к детям поступало в первые часы и сутки от начала их заболевания, особенно при неотложных состояниях: отравлениях и несчастных случаях (64,5%), острой хирургической патологии (89,8%). Большинство родителей детей больных пневмонией (89,4%), бронхитом (88,4%), ОРЗ (53,3%) обращались за скорой медицинской помощью через 2—3 дня и позже от начала болезни, чаще после безуспешного амбулаторного лечения. В 66,2% случаев вызовы поступали поздним вечером и ночью, когда поликлинические отделения не работали. По экстренным случаям были 25,3% обращений, из-за неудов-

летворенности родителей поликлиническим обслуживанием — 20,8%, в связи с желанием повторного осмотра ребенка — 9,6%. Остальные 44,3% вызовов преимущественно к детям с острыми респираторными заболеваниями без осложнений могли быть обеспечены детскими поликлиниками: поводом к обращению за скорой медицинской помощью были неосведомленность родителей и несовпадение часов работы поликлиники с необходимостью осмотра ребенка.

Госпитализации подлежали 68,8% больных, но 20,5% родителей отказались от стационарного лечения ребенка по неуважительным причинам. С кишечной инфекцией были госпитализированы 89,4% детей, отравлениями и несчастными случаями — 82,3%, пневмонией — 70,6%, острым бронхитом — 69,2%, дисфункцией желудочно-кишечного тракта — 43,7%, ОРЗ — 20,4%, инфекционными заболеваниями — 11,1%; остальных не госпитализировали в связи с удовлетворительным состоянием.

В ряде случаев у матерей, обращавшихся за скорой помощью детям, отмечались предшествующие многократные аборт (19,9%), гинекологические заболевания, течение беременности с токсикозом, нефропатия (21%). От первой и второй беременности родились 77,9% детей, осложнения в родах (затяжные роды, асфиксия плода, родовая травма у новорожденного) были в 22,1% случаев, отягощенная наследственность — в 6%. Недоношенными родились 10% детей, на искусственном и смешанном вскармливании находились 56,8% детей первого года жизни. У большинства преморбидный фон был отягощен частыми респираторными и аллергическими заболеваниями (78,1%); у 10% больных имелось отставание нервно-психического развития, связанное с патологией центральной нервной системы.

Изучение возрастного состава матерей показало, что 6% женщин были в возрасте до 20 лет, 4% — старше 40 лет, остальные — от 20 до 39 лет; 20% матерей страдали хроническими заболеваниями.

Около 40% вызовов к детям поступало из промышленных районов города, из них 25% — по поводу заболеваний органов дыхания. У части родителей были вредные привычки: злоупотребление алкоголем (26%), курение (55%). Профессиональные вредности констатированы у 8% матерей. В 14% случаев семья была неполной — ребенка воспитывала одна мать.

Вызовы в семьи рабочих составили 60%, служащих — 35%, студентов — 5%, причем чаще (в 70% случаев) в такие семьи, где родители имели неполное среднее и специальное среднее образование, в 20% — высшее и в 5% — неполное высшее.

Материальная обеспеченность с доходом до 75 рублей на человека была отмечена в 71% семей; в остальных случаях доход в семье не превышал 99 рублей. Большинство детей (60%) проживали в удовлетворительных жилищных условиях, но с жилой площадью на одного человека до 6 кв. м, 31% — в хороших условиях с жилой площадью на одного члена семьи до 9 кв. м., 9% — в неблагоприятных жилищных условиях.

Такова краткая характеристика вызовов скорой медицинской помощи к детям. Анализ показал, что в срочной и неотложной помощи нуждались лишь 55,7% детей. Поэтому необходимо повысить качество обслуживания детей участковыми педиатрами поликлинической службы и улучшить санитарно-просветительную работу. Это позволит снизить частоту обращаемости за скорой медицинской помощью и даст определенный экономический эффект.

## ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

УДК 614.27+615.12/470

### ЛЕКАРСТВЕННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ НАСЕЛЕНИЯ СРЕДНЕГО ПОВОЛЖЬЯ В XVI—XVIII ВЕКАХ

*Н. Н. Пашкурова*

*Кафедра организации и экономики фармации (зав.— доц. Л. Г. Уразаева) Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института имени С. В. Курашова*

Анализ исторического развития медицины и фармации региона Среднего Поволжья в XVI—XVIII веках представляет несомненный интерес. В этот период лекарственное снабжение населения осуществлялось в основном через зеленые лавки и торговые ряды [1—3, 7], что приводило к злоупотреблению сильнодействующими и ядовитыми лекарствами. Использование местных ресурсов было крайне незначительным, медикаменты завозились в основном из-за границы — с Запада — лекарями, с Востока — купцами (хинная кора, ре-

вень, камфора, мускус, гвоздика, миндаль, чилибуха).

В начале XVII века была предпринята попытка усовершенствовать лекарственное обеспечение населения путем создания аптекарских складов, что вызвало интерес и одобрение лекарей. Сначала аптекарские склады пользовались успехом, но вскоре развернулась контрабандная торговля с «большими приплатами со стороны казны», и везли «более запасенок про обиход», чем лекарственных средств, поэтому от этой формы пришлось отка-

заться. Началось создание аптек; впервые они были открыты в Москве, позднее на периферии. В 1671 г. был издан царский указ об организации аптеки в г. Казани, куда был направлен лекарь Артемий Назарьев. Лекарства для аптек готовили сами аптекари и алхимики. Существовала должность дистиллятора, который занимался приготовлением водок, сиропов, мазей, бальзамов, пластырей. Рецептурные отпуска находились под строгим наблюдением — были заведены специальные книги, куда заносился каждый рецепт на латинском языке с переводом на русский и с указанием фамилии больного, врача, выписавшего рецепт, и аптекаря, изготовившего лекарство. Примечательно, что в прописях того времени было очень много ингредиентов. Успех лечения связывали с количеством прописанных лекарств [1—3, 6, 7].

Отпуск лекарств был как «безденежным», так и по особой расценке. «Безденежно» лекарства отпускали лицам, ушибленным и обгоревшим во время пожаров и других бедствий, а также заслуженным боярам, раненым, увечным и инвалидам.

С 1-й половины XVII века Аптекарский приказ организовал сбор лекарственных трав и кореньев в разных местах России. Заготовкой, сушкой, транспортировкой лекарственного сырья занимались особые специалисты — помясы, или травники, которые работали чаще группами, выезжая на все лето. Травы собирали иногда просто хорошо знающие их люди по особой росписи за дьячей подписью, что было своего рода повинностью. Особенно широкое развитие получил сбор дикорастущих лекарственных растений в царствование Алексея Михайловича. На протяжении многих лет Казанский уезд был основным центром заготовки почечуйной травы. Об этом свидетельствует ряд царских указов, собранных в «Материалах для истории медицины в России» [4]. Так, в мае 1663 г. в Нижний Новгород был отправлен костоправ Иван Овдочкимов «собрать травы, коренья и водки делать». В июне он же направляется в Казань, чтобы взять «знающих людей добрых и собирать траву чечуйную с цветом и кореньями 10 пудов». Интересно, что в указе содержались подробные указания о том, как сушить и транспортировать сырье: «Сушить на ветре или в избе на легком духу, чтобы трава от жару не зарумянилась и не сгнила. Набить в мехи корпяные, увертеть рогожи, увязать накрепко, чтобы дух не вышел». В 1666 г. вышли указы о заготовке чемерицы черной и чечуйной травы. Подобные указы, касающиеся сбора трав в Казанском уезде, есть в «Материалах» [4] вплоть до 1679 г.

Россия в XVII веке представляла собой непрерывный военный лагерь. Возникновение провинциальных аптек было тесно связано с развитием

военно-полевой медицины. Немногочисленные вначале полковые врачи лечили ратных людей собственными средствами, но в середине XVII века порядок изменился. В полки стали поставлять со складов и из Москвы целые обозы лекарств. Так, в царском указе от 1663 г. упоминается о том, что в деревню Кызыл-баша под Казанью в полк Ф. Ф. Волконского был направлен лекарь Лучка Салтыцкий, который делал водки, масла и бальзамы, собирал травы и коренья. Ему было приказано купить корки хины 20 пудов и привезти в Москву. В указе от 1669 г. записано, что в полк боярину Долгорукому под Казань было отпущено для лечения «людей ратных всякого чина» лекарства 44 наименований (перечислено). В 1670 г. с лекарем Яковом Деметьевым в Казанский дворец были отправлены для лечения раненых лекарства 43 наименований. В 1679 г. лекарю Артемию Назарьеву из Аптекарского приказа было отпущено лекарство на продажу в Казань для лечения ратных людей. Как положительный факт следует отметить особое внимание, которое уделялось военной медицине и лекарственному обеспечению войск [1—3, 7].

Таким образом, уже в XVII веке была принята попытка организованного лекарственного снабжения. Открытие аптек вызвало в свою очередь острую необходимость в изучении и использовании местных ресурсов лекарственного сырья, что явилось исходным моментом в развитии отечественной фармакогнозии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Блинов Н. Н. // Лечебник XVII века. Издание общества изучений Прикамского края. — Сарапул, 1917.
2. Бухан. Полный и всеобщий домашний лечебник. Творение Г. Бухана, главнейшего в нынешнем веке английского врача. — М., 1791—1792. 1—5 тома.
3. Змеев Л. Ф. // Русские врачевники. ЛДП. — Типография В. Ф. Демакова, 1895.
4. Материалы для истории медицины в России. СПб, 1881.
5. Новомберский Н. Я. // Очерк по истории аптечного дела в допетровской Руси. — СПб, 1902.
6. Русские простонародные травники и лечебники. Собрание медицинских рукописей XVI и XVII столетия проф. В. М. Флоринского. — Казань, 1879.
7. Цветник. XVII век. Рукопись. Научная библиотека им. Н. И. Лобачевского, отдел рукописей. с.д. хранения 4717.

## СЪЕЗДЫ И КОНФЕРЕНЦИИ

### ВСЕСОЮЗНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ»

(г. Куйбышев, 7—8 июня 1988 г.)

Профессора В. С. Щелкунов, О. В. Александров, В. М. Кассиль, Н. Р. Палеев, М. М. Середенко, В. Н. Абросимов, А. Г. Марачев выступили с докладами о диагностике, лечении больных с острой и хронической дыхательной недостаточностью, об аспектах легочной гипертензии, лечении гипоксических состояний, морфологических основах дыхательной

недостаточности. В тот же день были заслушаны многочисленные сообщения на заседаниях двух секций: о нарушении бронхиальной проходимости, бронхиальной астме, субъективных ощущениях при расстройстве дыхательной функции и их объективном выражении, нагрузочных пробах в оценке функции внешнего дыхания и профилактике дыхательной недостаточности и т. д. (В. Б. Не-



Федов, М. И. Анохин, Л. Ц. Иоффе, Э. Я. Лаане и К. К. Сакс, В. В. Тетенов, О. В. Демикова, Э. М. Исмаилов, В. А. Войнов, Ю. М. Захаров и др.).

Доклад председателя проблемной комиссии В. Б. Нефедова был посвящен дискуссионным аспектам определения понятия, диагностики и классификации дыхательной недостаточности. Анкетирование 40 ведущих ученых показало разноречивость мнений по всем представленным вопросам.

О современных воззрениях на патогенез дыхательной недостаточности сообщил проф. В. П. Низовцев. Эта же проблема была темой докладов В. Г. Бокши и Л. И. Жуковского. В дискуссии участвовали А. Г. Дембо, В. С. Щелкунов, О. В. Александров, Ю. И. Жилин, М. И. Анохин, Ф. Ф. Тетенов, Э. Я. Лаане.

Проф. А. Г. Дембо вновь напомнил, что

дыхательная недостаточность в его классификации понимается как недостаточность функции внешнего дыхания. Он отметил, что существующая классификация более 30 лет верно служит клинике и пока нет оснований для ее пересмотра. Другие выступающие указали на необходимость внесения дополнений в эту классификацию по данным инструментального исследования, в частности состояния газового состава артериальной крови и показателям промежуточного обмена (молочной кислоты и др.).

В заключение проф. В. Б. Нефедов подчеркнул важность продолжения дискуссии по проблеме дыхательной недостаточности и заявил, что бюро проблемной комиссии рассмотрит поступившие предложения и на следующем заседании представит свои соображения на обсуждение ученых.

Проф. В. М. Андреев (Казань)

## РЕФЕРАТЫ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ДАННОМ НОМЕРЕ

УДК 616—005.6—085.273.52

**Дезагрегационное действие тромболитического препарата террилитина. Ковалева Т. Н., Андреев С. В., Коробко Ю. А. Казанский мед. ж. 1988.— № 5.— С. 330.**

Показано, что наибольшие изменения поверхности эритроцитов согласно результатам их электронно-микроскопического исследования наблюдаются после 20-минутной экспозиции цитратной крови кроликов с суточными экспериментальными тромбами *in vitro* физиологическим раствором. Добавление в кровь *in vitro* террилитина приводит к уменьшению адсорбционной способности оболочек эритроцитов. Введение террилитина в желудок кроликов с суточными и двухсуточными тромбами вызывает стабилизацию поверхности и формы эритроцитов. Полученные данные свидетельствуют о том, что наряду с тромболитическими свойствами, террилитин обладает дезагрегационным действием и препятствует оседанию кровяных элементов на стенки сосуда и на уже образовавшийся тромб.

Ключевые слова: экспериментальный тромбоз, террилитин.

1 иллюстрация. Библиография: 11 названий.

УДК 615.361.36+615.811.2]—02:612.111.7

**Действие гепарина и пиявита на реологические свойства крови и агрегацию тромбоцитов. Кляменева М. В., Парфенов А. С., Климанова Э. Л., Халиль С., Никонов Г. И., Баскова И. П. Казанский мед. ж.—1988.— № 5.— С. 331.**

Сравнение реологических свойств и агрегационной способности тромбоцитов крови, стабилизированной гепарином и пиявитом (экстракт из медицинских пиявок) показало, что последний не только не ухудшает реологические свойства крови, но даже имеет ряд преимуществ по сравнению с гепарином. Пиявит обладает резко выраженной способностью ингибировать агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ, и не вызывает спонтанной агрегации тромбоцитов.

Ключевые слова: пиявит, гепарин, агрегация тромбоцитов, реология крови.

1 таблица, 1 иллюстрация. Библиография: 15 названий.

УДК 615.811.2—02:612.112.3

**Влияние препаратов из медицинских пиявок (*Hirudo medicinalis*) на фагоцитоз и систему комплемента. Баскова И. П., Никонов Г. И., Миркамалова Э. Г., Зинченков В. В., Козлов Л. В. Казанский мед. ж.—1988.— № 5.— С. 334.**

Показано, что препараты из медицинских пиявок (*Hirudo medicinalis*) содержащие секрет ее слюнных желез, повышают фагоцитарную активность нейтрофилов человека (фагоцитарный индекс, фагоцитарное число и количество фагоцитированных стрептококков). Секрет пиявок обладает антикомплемментарной активностью по классическому и альтернативному путям активации.

Ключевые слова: медицинская пиявка, секрет пиявок, система комплемента, фагоцитоз.

1 таблица, 2 иллюстрации. Библиография: 22 названия.

УДК 616.12—008.331.1—085.225.2:612.146

**Гемореологические показатели у больных гипертонической болезнью в динамике лечения коринфаром. Щепотин Б. М., Ена Я. М., Зарицкая В. Н. Казанский мед. ж.—1988.— № 5.— С. 336.**

Исследовано влияние коринфара (трехдневный и двухнедельный курсы) на гемореологические показатели у 23 больных гипертонической болезнью II стадии. Лечение коринфаром в виде двухнедельного курса эффективно снижает АД и улучшает исходно измененный гемореологический статус.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, коринфар.

1 таблица. Библиография: 13 названий.

**Имуноферментный метод оценки активности системы гемостаза у больных в остром периоде инфаркта миокарда.** Соловьев А. В., Ермолин Г. А., Диков М. М., Игнашенкова Г. А., Ефремов Е. Е. Казанский мед. ж. — 1988. — № 5. — С. 338.

У 25 больных острым инфарктом миокарда с помощью иммуноферментного метода установлено содержание продуктов деградации фибрина, фибронектина и свободного гемоглобина в крови. Их определение в динамике у больных острым инфарктом миокарда позволяет выявить синдром ДВС, а падение уровня фибронектина указывает на начало рассеяного внутрисосудистого свертывания крови.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, синдром ДВС, диагностика, фибронектин, Библиография: 11 названий.

УДК 616.127 — 005.4 — 085.273.52

**Значение противотромботической терапии больных ишемической болезнью сердца.** Вогралик В. Г., Сальцева М. Т., Аминова Н. В., Клеменов В. И. Казанский мед. ж. — 1988. — № 5. — С. 341.

Для лечения 50 больных хронической ишемической болезнью сердца использовали трансфузии фибринолизной плазмы в дозе 150—200 мл 3—4 раза с интервалом в 2—3 дня на фоне введения гепарина (10—15 тыс. ед. в сутки), ацетилсалициловой кислоты (4—7 мг/кг массы в сутки) и нитросорбида в оптимальной дозировке, что сопровождалось воздействием на разные звенья гемостаза. У всех пациентов, леченных указанным способом, наблюдали выраженный положительный эффект: уменьшение приступов стенокардии и повышение толерантности к физической нагрузке, улучшение микроциркуляции по данным бульбарной микроскопии, смягчение или устранение тромбофилии.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, противотромботическая терапия.

1 таблица. Библиография: 4 названия.

УДК 616.12 — 002.77 — 007 [612.115+612.135] :615.276.3

**Влияние аспирина и вольтарена на состояние микроциркуляции, транскапиллярного обмена и гемокоагуляции у больных ревматизмом.** Александрова О. Л. Казанский мед. ж. — 1988. — № 5. — С. 343.

Приведены результаты изучения влияния аспирина и вольтарена на параметры микроциркуляции и показатели гемокоагуляции у больных ревматизмом. Оба препарата положительно влияют на состояние микроциркуляции, однако вольтарен оказывает большой эффект на состояние микроциркуляции, сосудистую проницаемость и отдельные показатели гемокоагуляции.

Ключевые слова: ревматизм, микроциркуляция, гемокоагуляция, аспирин, вольтарен.

616.831 — 001.32 — 02:616.832.9 — 008.8 — 07:616.153.1 074

**Определение активности 5'-нуклеотидазы ликвора для диагностики разможения головного мозга.**

398

**Андрешко И. А., Ягудин Р. И.** Казанский мед. ж. — 1988. — № 5. — С. 345.

Изучена в динамике активность фермента 5'-нуклеотидазы в ликворе 28 пострадавших с изолированной закрытой черепно-мозговой травмой. С первых суток после травмы выявлено повышение активности фермента у всех больных, прямо коррелировавшее с тяжестью поражения головного мозга. У больных с очагами разможения головного мозга наблюдалось более резкое увеличение активности 5'-нуклеотидазы, объясняющееся поступлением в ликвор клеточного детрита из разможенной мозговой ткани.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, 5'-нуклеотидаза.

1 иллюстрация. Библиография: 7 названий.

УДК 616.155.392.8:616.151.5

**Биохимические и функциональные особенности кровяных пластинок при миелопролиферативных заболеваниях.** Егорова В. А., Белязов О. Е., Щербаков Е. Г., Блинов М. Н., Федорова З. Д. Казанский мед. ж. — 1988. — № 5. — С. 346.

При хроническом миелолейкозе отмечено изменение как мембранных компонентов кровяных пластинок (уровня сиаловых кислот), так и активности аденазы — фермента, принимающего участие в регуляции пула адениловых нуклеотидов, сопровождающееся значительными сдвигами тромбоцитарного звена гемостаза, а именно: снижением адгезивности тромбоцитов, нарушением агрегации в АДФ и коллагеном, расстройством ретракции кровяного сгустка. Снижение агрегации кровяных пластинок при идиопатическом миелофиброзе не связано с изучаемыми биохимическими показателями.

Ключевые слова: кровяные пластинки, спаловые кислоты, аденаза, тромбоцитарное звено гемостаза, хронический миелолейкоз, идиопатический миелофиброз.

2 таблицы. Библиография: 13 названий.

УДК 618.19 — 006.6:616.151.5

**Изменения свертывающей системы крови при раке молочной железы.** Акимов А. А., Сигаев В. В., Саакян Э. С., Чубаров Г. В. Казанский мед. ж. — 1988. — № 5. — С. 349.

Изучены нарушения свертывающей системы крови при раке молочной железы, а также динамика данных нарушений после хирургического вмешательства при развитии постмастэктомического отека. Развитие синдрома ДВС при раке молочной железы не купируется после оперативного вмешательства, а при выраженном постмастэктомическом отеке, напротив, получает импульс к дальнейшему прогрессированию.

Ключевые слова: молочная железа, рак, патология свертывания крови.

3 таблицы.

УДК 617.584 — 002.44 — 02:616:14 — 007.64 — 089.844 — 073.916

**Радиоизотопная флебография в оценке результатов вено-венозных шунтирующих операций при посттромботической болезни.** Игнатев И. М., Коневич М. Р., Обьденнов С. А. Казанский мед. ж. — 1988. — № 5. — С. 352.

С помощью радиоизотопной флебографии произведена оценка ближайших и отдаленных результатов 11 реконструктивных операций на магистральных венах нижних конечностей при посттромботической болезни. Данный метод обследования оказался высокоинформативным: совпадение с показателями рентгеноконтрастной флебографии составило 100%. Показаны преимущества радиоизотопной флебографии, возможность динамического наблюдения за больными после реконструктивных операций в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: посттромботическая болезнь, реконструктивные операции, радиоизотопная флебография.

1 иллюстрация. Библиография: 7 названий.

УДК 616.127 — 005.4 — 085.38.015.2

### Лечебный эффект гемосорбции у больных ишемической болезнью сердца. Жуплатов С. Б.

Казанский мед. ж.—1988.—№ 5.—С. 358.

Гемосорбция проведена у 62 больных ишемической болезнью сердца. На 5—10-е сутки после гемосорбции у 60 больных прекратились стенокардитические боли в покое, уменьшилась площадь зоны иррадиации, снизилась потребность в нитропрепаратах, улучшились показатели внутрижелудочковой проводимости и процессы реполяризации, возросла толерантность к физической нагрузке.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, гемосорбция.

Библиография: 4 названия.

УДК 616.72 — 002.77 — 085.38.015.2

### Гемосорбционное лечение больных ревматоидным артритом. Трусов В. В., Баженов А. Н., Насачев А. А. Казанский мед. ж.—1988.—№ 5.—С. 360.

В комплекс лечебных мероприятий у 47 больных ревматоидным артритом была включена гемосорбция. После лечения с применением данного метода отмечены положительная динамика суставного синдрома, снижение показателей активности воспалительного процесса. Гемосорбция позволила уменьшить объем и интенсивность традиционной терапии, снять гормонозависимость, улучшить переносимость лекарственных препаратов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, гемосорбция.

2 таблицы. Библиография 2 названия.

УДК 616.441 — 002:616.152.112 — 085.27

### К механизму антиацидотического действия димефосфона. Анчикова Л. И., Валеева И. Х., Поздняк А. О., Куршакова Л. Н., Валимухаметова Д. А., Студенцова И. А., Хамитов Х. С., Визель А. О. Казанский мед. ж.—1988.—№ 5.—С. 362.

Установлено антиацидотическое действие димефосфона при аутоиммунном тиреоидите. Определены возможные пути антиацидотического действия димефосфона — усиление окислительной способности митохондрий, активация внешнего пути окисления НАД.

Ключевые слова: аутоиммунный

тиреоидит, ацидоз, кислотно-основное состояние, митохондрии.

Библиография: 15 названий.

УДК 616.33 — 002.44 — 072.1:547.455.623

### Результаты применения эндоскопического метода понижения желудочной секреции у больных язвенной болезнью. Кузнецов В. А., Одинцов В. В. Казанский мед. ж.—1988.—№ 5.—С. 364

Изложены результаты применения метода понижения желудочной секреции путем трансэндоскопического субмукозного введения в кислотопродуцирующую зону желудка 60% раствора глюкозы у 38 больных с терапевтически резистентными формами язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Получен хороший клинический эффект: быстрое заживление язв у всех больных, отсутствие ранних рецидивов заболевания и невысокий процент поздних. Отмечено стойкое умеренное уменьшение кислотопродукции желудка, прослеженное на сроках до 2 лет.

Ключевые слова: язвенная болезнь, эндоскопическое лечение.

1 таблица. Библиография: 16 названий.

УДК 616.833.54 — 007.271 — 02:[616.74+616.75] — 007.17 — 008.6

### Функциональное состояние крестцовых сегментов спинного мозга у больных с вертеброгенным подгрушевидным синдромом полового нерва. Попелянский Я. Ю., Иваничев Г. А., Ризаматова С. Р. Казанский мед. ж.—1988.—№ 5.—С. 369.

Описаны электронейромиографические особенности поражения полового нерва. Впервые выявлены 2 компонента ответа при раздражении полового нерва. Эти данные свидетельствуют о типе нарушений мочеиспускания либо дефекации и о половых расстройствах. Метод электронейромиографии может быть рекомендован как дополнительный для выявления субклинических форм заболевания, уточнения диагноза и определения степени поражения нерва.

Ключевые слова: половой нерв, бульбоспонгиозный рефлекс, электронейромиография, вертеброгенная пудендоневропатия.

2 иллюстрации. Библиография: 7 названий.

УДК 616 — 053.2:614.88

### Медико-социальные аспекты оказания скорой медицинской помощи детям. Закирова Р. А., Белогорская М. В. Казанский мед. ж.—1988.—№ 5.—С. 394.

Проведен анализ 331 вызова скорой медицинской помощи детям в возрасте до 7 лет по результатам анкетирования каждого случая вызова. Выявлена большая частота обращений у детей первых 3 лет жизни по поводу заболеваний органов дыхания, реже — с другой патологией. Отмечены значение неблагоприятных факторов в антенатальном периоде, роль смешанного и искусственного вскармливания, перенесенных заболеваний, зависимость от уровня образования родителей, состояния их здоровья, вредных привычек материально-бытовых условий.

Ключевые слова: дети, скорая медицинская помощь.

## Клиническая и теоретическая медицина

- Зубаиров Д. М. Синдром ДВС в свете теории непрерывного свертывания крови 321  
 Горбунова Н. А., Лагутина Н. Я. Состояние гемокоагуляции в условиях трансфузии крови, ее компонентов и препаратов 325  
 Ковалева Т. Н., Андреев С. В., Коробко Ю. А. Дезагрегационное действие тромболитического препарата терилитина 330  
 Каменева М. В., Парфенов А. С., Климанова Э. Л., Халил С., Никонов Г. И., Баскова И. П. Действие гепарина и пиявиты на реологические свойства крови и агрегацию тромбоцитов 331  
 Баскова И. П., Никонов Г. И., Миркамалова Э. Г., Зинченко В. В., Козлов Л. В. Влияние препаратов из медицинских пиявок (*Hirudo medicinalis*) на фагоцитоз и систему комплемента 334  
 Шепотин Б. М., Ена Я. М., Зарицкая В. Н. Гемореологические показатели у больных гипертонической болезнью в динамике лечения коринфаром 336  
 Соловьев А. В., Ермолин Г. А., Диков М. М., Игнашenkova Г. А., Ефремов Е. Е. Иммуноферментный метод оценки активности системы гемостаза у больных в остром периоде инфаркта миокарда 338  
 Возгралк В. Г., Сальцева М. Т., Аминаева Н. В., Клементов В. И. Значение противотромботической терапии у больных ишемической болезнью сердца 341  
 Александрова О. Л. Влияние аспирина и вольтарена на состояние микроциркуляции, транскапиллярного обмена и гемокоагуляции у больных ревматизмом 343  
 Андрушко И. А., Ягудин Р. И. Определение активности 5'-нуклеотидазы ликвора для диагностики размягчения головного мозга 345  
 Егорова В. А., Белязо О. Е., Шербакова Е. Г., Блинов М. Н., Федорова З. Д. Биохимические и функциональные особенности кровяных пластинок при миелолипролиферативных заболеваниях 346  
 Акимов А. А., Сигаев В. В., Саакян Э. С., Чубаров Г. В. Изменения свертывающей системы крови при раке молочной железы 349  
 Игнатьев И. М., Коневиц М. Р., Обидинов С. А. Радионизотопная флебография в оценке результатов вено-венозных шунтирующих операций при посттромботической болезни 352  
 Яковлев М. Ю. Роль кишечной микрофлоры и недостаточности барьерной функции печени в развитии эндотоксинемии и воспаления 353  
 Жуплатов С. Б. Лечебный эффект гемосорбции у больных ишемической болезнью сердца 358  
 Трусов В. В., Баженов А. Н., Насачев А. А. Гемосорбционное лечение больных ревматоидным артритом 360  
 Анчикова Л. И., Валева И. Х., Поздняк А. О., Куршакова Л. Н., Валимухаметова Д. А., Студенцова И. А., Хамитов Х. С., Визель А. О. К механизму антиадиотического действия димефосфона 362  
 Кузнецов В. А., Одинов В. В. Результаты применения эндоскопического метода понижения желудочной секреции у больных язвенной болезнью 364

## Clinical and Theoretical Medicine

- Zubairov D. M. DIC syndrome in the light of continuous blood coagulation theory 321  
 Gorbunova N. A., Lagutina N. Ya. Blood coagulation status after transfusion of whole blood, its components, and preparations 325  
 Kovalyova T. N., Andreyev S. V., Korobko Yu. A. Desaggregational effect of terrilitin, a thrombolytic preparation 330  
 Kameneva M. V., Parfyonov A. S., Klimanova E. L., Khalil S., Nikonov G. I., Baskova I. P. Heparin and piyavit action on blood rheology and platelet aggregation 331  
 Baskova I. P., Nikonov G. I., Mirkamalova E. G., Zinchenko V. V., Kozlov L. V. Effect of preparations from medicinal leech (*Hirudo medicinalis*) on phagocytosis and complement system 334  
 Shchepotin B. M., Yena Ya. M., Zaritzkaya V. N. Hemorheologic parameters in hypertensive patients in the course of treatment with corinfar 336  
 Solovoyev A. V., Ermolin G. A., Dikov M. M., Ignashenkova G. A., Efremov E. E. The immune-enzyme technique for hemostatic system evaluation in patients during the acute period of myocardial infarction 338  
 Vogralik V. G., Saltzeva M. T., Aminaeva N. V., Klementov V. I. The value of anti-thrombotic therapy of patients with ischemic heart disease 341  
 Alexandrova O. L. Influence of aspirin and voltaren on the status of microcirculation, transcapillary exchange, and blood coagulation in rheumatic patients 343  
 Andrushko I. A., Yagudin R. I. Determination of 5'-nucleotidase activity in liquor for diagnosis of brain crush 345  
 Yegorova V. A., Belyazo O. E., Shcherbakova E. G., Blinov M. N., Fyodorova Z. D. Biochemical and functional peculiarities of platelets in myeloproliferative diseases 346  
 Akimov A. A., Sigayev V. V., Saakyan E. S., Tchubarov G. V. Changes of blood coagulation system in mammary gland cancer 349  
 Ignatyev I. M., Konevich M. R., Obydyonov S. A. Radioisotopic phlebography in evaluation of results of vein-vein shunting operations in postthrombotic disease 352  
 Yakovlev M. Yu. The role of intestinal microflora and failure of hepatic barrier function in development of endotoxemia and inflammation 353  
 Zhuplatov S. V. Medicinal effect of hemisorbtion in patients with ischemic heart disease 358  
 Trusov V. V., Bazhenov A. N., Nasatchyov A. A. Hemosorbtiional treatment of patients with rheumatoid arthritis 360  
 Anchikova L. I., Valeyeva I. Kh., Pozdnyak A. O., Kurshakova L. N., Valimukhametova D. A., Studentzova I. A., Khamitov Kh. S., Vizel A. O. Concerning mechanism of the antiacidotic action of dimephosphon 362  
 Kuznetsov V. A., Odintsov V. V. The results of application of the endoscopic method for decrease of gastric secretion in patients with peptic ulcer 364



Валиев Р. Ш., Смирнов Г. А. Отношение к своей болезни пациентов с туберкулезом легких и его коррекция в процессе лечения . . . . . 366

Попелянский Я. Ю., Иваничев Г. А., Ризаматова С. Р. Функциональное состояние крестцовых сегментов спинного мозга у больных с вертеброгенным подгрушевидным синдромом полового нерва . . . . . 369

Обзоры

Баишев И. М. Активация фактора XII свертывания крови . . . . . 371  
Байкеев Р. Ф. Тканевой тромбопластин . . . . . 376  
Литвинов Р. И., Харин Г. М. Патогенетические основы диагностики синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при шоке . . . . . 378

Лекция

Макаров В. А. Лекарственные средства, влияющие на функцию гемостаза . . . . . 383

Обмен опытом и аннотации

Журавлева Т. А. Нарушения микроциркуляции и реологии крови у больных крупозной пневмонией . . . . . 386  
Амиров Н. Б. Микроциркуляция и диффузионная способность легких у больных системной склеродермией и хроническими неспецифическими заболеваниями легких . . . . . 387  
Мамиш А. М., Бурба Н. Е. Редкий вариант предсердной парасистолии у детей . . . . . 387  
Нефедова А. И., Хасанов З. Ш., Галаявич А. С., Нейман Д. Ю. Эхокардиография в диагностике гипертрофического субаортального стеноза . . . . . 388  
Комиссаров В. А. Особенности антиангинального действия изоптина в зависимости от состояния углеводного обмена . . . . . 389  
Крылов В. Е. Критерии коррекции объема циркулирующей крови у больных с тяжелыми механическими повреждениями . . . . . 390  
Землянова Л. И., Милкина Т. А. Диагностическое значение определения холестерина липопротеидов высокой плотности при алкоголизме . . . . . 390  
Кондрашин С. А. Рентгеноэндобилиарные вмешательства при холестазах различной этиологии . . . . . 391  
Ярцева М. А. Гестоз беременных и многоводие . . . . . 391  
Бобров В. М., Кирьянов Н. А. Новообразования наружного и среднего уха . . . . . 392  
Тарасов Д. И., Шевыргин И. Б. Электротечение больных хроническим гнойным гайморитом . . . . . 393

Социальная гигиена

Закирова Р. А., Белогорская М. В. Медико-социальные аспекты оказания скорой медицинской помощи детям . . . . . 394

История медицины

395

Съезды и конференции

Андреев В. М. Всесоюзная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы патологии дыхания» . . . . . 396  
Рефераты статей, опубликованных в данном номере . . . . . 397

Valiyev R. Sh., Smirnov G. A. Attitude to their own disease and its correction in the course of treatment of patients with lung tuberculosis . . . . . 366

Popelyansky Ya. Yu., Lvanichev G. A., Rizamatova S. R. Functional state of the spinal cord sacral segments in patients with vertebro-genic subpiriform genital nerve syndrome . . . . . 369

Surveys

Baishiev I. M. Activation of blood coagulation factor XII . . . . . 371  
Baikayev R. F. Tissue thromboplastin . . . . . 376  
Litvinov R. I., Kharin G. M. Pathogenetic basis for diagnosis of disseminated intravascular coagulation in shock . . . . . 378

Lecture

Makarov V. A. Drugs affecting hemostatic function . . . . . 383

Short Communications

Zhuravlyova T. A. Disturbances of microcirculation and blood rheology in patients with croupous pneumonia . . . . . 386  
Amirov N. B. Microcirculation and lung diffusion capacity in patients with sclerodermia and chronic non-specific lung diseases . . . . . 387  
Mamish A. M., Burba N. E. The rare variant of auricular parasystole in children . . . . . 387  
Nefyodova A. I., Khasanov Z. Sh., Galyavich A. S., Neyman D. Yu. Echocardiography in diagnosis of hypertrophic subaortal stenosis . . . . . 388  
Komissarov V. A. Peculiarities of the anti-anginal action of isoptin which are dependent on the carbohydrate metabolism status . . . . . 389  
Krylov V. E. The criteria of circulating blood volume correction in patients with severe mechanical injury . . . . . 390  
Zemlyanova L. I., Milkina T. A. Diagnostic significance of high density lipoproteins' cholesterol determination in alcoholism . . . . . 390  
Kondrashin S. A. Roentgenendobiliar interventions in cholestasis of different etiology . . . . . 391  
Yartzeva M. A. Gestosis and hydramnion . . . . . 391  
Bobrov V. M., Kiryanov N. A. Tumors of external and middle ear . . . . . 392  
Tarasov D. I., Shevrygin I. B. Electrotreatment of patients with chronic purulent maxillary sinusitis . . . . . 393

Social Hygiene

Zakirova R. A., Belogorskaya M. V. Medical-and-social aspects of children emergency medical service . . . . . 394

History of Medicine

Congresses and Conferences

Andreyev V. M. The All-Union scientific-and-practical conference «Actual problems of respiratory pathology» . . . . . 396  
Abstracts of the Articles Published in this Issue . . . . . 397



4659

# ДИМЕФОСФОН — НОВЫЙ ПРЕПАРАТ С АНТИАЦИДОТИЧЕСКОЙ И МЕМБРАНОСТАБИЛИЗИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ



Как антиацидотическое средство димефосфон эффективен в комплексной терапии пневмонии, хронических неспецифических заболеваний легких, ОРВИ, гриппа и других инфекций, сахарного диабета, рахита, рахитоподобных заболеваний, в послеоперационном периоде и при других патологических

процессах, сопровождающихся ацидозом. Препарат облегчает течение заболеваний, а при острых процессах ускоряет выздоровление.

По механизму антиацидотического эффекта димефосфон отличается от натрия гидрокарбоната и трисамина, которые химически нейтрализуют избыток кислых метаболитов крови. Действие димефосфона на кислотно-основное состояние является следствием интенсификации легочного и почечного механизмов его регуляции, усиления внутриорганного кровотока и тканевого метаболизма: активации пентозного цикла, эндогенного дыхания, внешнего пути свободного окисления в митохондриях.

Как антиацидотическое средство препарат назначают внутрь взрослым и детям 3—4 раза в день по 30—50 мг/кг в 15% растворе, который принимают после еды, запивая водой. Длительность курса — от 3 дней до 2 мес в зависимости от характера заболевания.

В качестве мембраностабилизирующего средства димефосфон предписывают детям при atopической бронхиальной астме и поллинозах 3—4 раза в день по 75—100 мг/кг в течение 4—5 нед. Препарат принимают профилактически за 2—3 нед до типичных сезонных ухудшений и на протяжении всего периода цветения растений.

При повышенной чувствительности к димефосфону возможны диспептические явления, которые проходят при уменьшении дозы или коротком перерыве в приеме препарата. Димефосфон не рекомендуется при почечной недостаточности II и более степени.

Димефосфон производят и выпускают в виде 15% водного раствора во флаконах по 100 мл Казанским производственным химико-фармацевтическим объединением «Татхимфармпрепараты» и производственно-экспериментальным заводом «Санитас».

Препарат разработан Институтом органической и физической химии им. А. Е. Арбузова Казанского филиала АН СССР, Казанским медицинским институтом, 2-м Московским медицинским институтом, Московским НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РСФСР, Казанским производственным химико-фармацевтическим объединением «Татхимфармпрепараты».