Тромбоз Гемостаз Реология

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Выпускается один раз в квартал
Основан в 2000 г.

Quaterly
Founded in 2000

№ 1

Апрель 2005 г.

Научное общество **«Клиническая гемостазиология»**
Научное общество **«Клиническая гемореология»**

Главный редактор
Н. Н. Самсонова

Редакционная коллегия:

М. В. Балуда	(Москва)
З. С. Баркаган	(Барнаул)
А. Л. Берковский	(Москва)
А. Ш. Бышевский	(Тюмень)
С. А. Васильев	(Москва)
Н. А. Горбунова	(Москва)
И. И. Дементьева	(Москва)
В. С. Ефимов	(Москва)
Д. М. Зубаиров	(Казань)
В. Г. Ионова	(Москва)
О. В. Коркушко	(Киев)
Г. В. Коршунов	(Саратов)
Б. И. Кузник	(Чита)
А. П. Момот	(Барнаул)
А. Д. Макацария	(Москва)
А. В. Муравьев	(Ярославль)
Л. П. Папаян	(С. -Петербург)
А. В. Покровский	(Москва)
И. К. Тлепшуков	(Обнинск)
Н. Н. Фирсов	(Москва)
З. П. Шульман	(Минск)
В. В. Якусевич	(Ярославль)
Г. А. Яровая	(Москва)

Технический редактор:
Ю. А. Морозов

Компьютерная верстка:
К. А. Свищёв

Editor-in-Chief
N. N. Samsonova

Editorial Board:

M. V. Baluda	(Moscow)
Z. S. Barkagan	(Barnaul)
A. L. Berkovskij	(Moscow)
A. Sh. Byshevskij	(Tumen)
S. A. Vasilyev	(Moscow)
N. F. Gorbunova	(Moscow)
I. I. Dementieva	(Moscow)
V. S. Efimov	(Moscow)
D. M. Zubairov	(Kazan)
V. G. Ionova	(Moscow)
O. V. Korkushko	(Kiev)
G. V. Korshunov	(Saratov)
B. I. Kuznik	(Chita)
A. P. Momot	(Barnaul)
A. D. Makatsaria	(Moscow)
A. V. Muraviev	(Yaroslavl)
L. P. Papayan	(St. -Petersburg)
A. V. Pokrovsky	(Moscow)
I. K. Tlepshukov	(Moscow)
N. N. Firsov	(Moscow)
Z. P. Shulman	(Minsk)
V. V. Yakusevitch	(Yaroslavl)
G. A. Yarovaya	(Moscow)

The Technical Editor:
Y. A. Morozov

Layout & Prepress:
K. A. Svistchev

© ООО «Гемостаз и реология»

Учредитель: Е.В.Ройтман
Издатель: ООО «Гемостаз и реология» лиц. ИД № 05534
Журнал зарегистрирован Министерством печати и информации РФ
Свидетельство о регистрации ПИ №779636
Тираж 1500 экз.

Цена свободная
Подписной индекс РМК
для организаций — 3640
для индивидуальных подписчиков — 3639

Информационная поддержка: Интернет-сайт «Гемостаз и реология» *www.hemostas.ru*

Контактный адрес: *Е.В.Ройтман* — РНЦХ РАМН, Россия, 119874, Москва, Абрикосовский пер. 2;
Тел./факс: (095)248-0662, 8 903 144-4634, e-mail: **hemostas@aha.ru**

СОДЕРЖАНИЕ

Новости 3

Передовая

Г.Н. Маслякова
О сущности и значении диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в патологии 8

Обзор

Ю.А. Морозов, Е.В. Ройтман
Концентрат Антитромбина III в терапии диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Влияние на выживаемость больных..... 13

Е.В. Ройтман
«Фраксипарин»®. История открытия и роль в лечении тромбозов в хирургии 17

З.С. Баркаган
Роль синтетического пентасахарида (Фондапаринукс, Арикстр) в профилактике и терапии тромбоэмболий 22

И.П. Баскова, Л.Л. Завалова
Медицинская пиявка *(Hirudo medicinalis)* и некоторые механизмы регуляции микроциркуляции..... 26

Оригинальные исследования

Б.И. Кузник, А.В. Патеюк, Ю.Б. Данилишин, Е.В. Люлькина, М.А. Джулай, Н.С. Чипизубова
Возрастные особенности системы гемостаза у кур 32

В.Ф. Киричук, Н.В. Болотова, Н.В. Николаева
Антитромбогенная активность сосудистой стенки у детей с сахарным диабетом 37

В.Ф. Киричук, А.П. Ребров, С.И. Россошанская
Функциональная активность эритроцитов у больных с хронической сердечной недостаточностью..... 40

А.П. Момот
Дискордантные сдвиги фибринолиза при остром и подостром ДВС-синдроме..... 45

Е.В. Ройтман, А.В. Лебедева, А.С. Иванов
Использование препаратов железа (Ферретаб) у больных, оперированных по поводу врожденных пороков сердца.... 48

Д.В. Маршалов
Оценка функциональной активности гемостаза в прогнозе массивной акушерской кровопотери..... 51

А.Н. Ясаманова, М.Ю. Мартынов, Н.Н. Судмол
Гемостаз и липиды крови в остром периоде ишемического инсульта..... 57

Практика

Н.А. Бутунина, Г.П. Гладилин
Терапевтического профиля 64

З.С. Баркаган, Л.П. Цывкина
К проблеме диагностики и терапии ревматических коронаритов..... 66

Т.М. Решетняк, И.Е. Широкова, С.Г. Раденска-Лоповок, М.Е. Жукова, О.Л. Подкорытова, Т.А. Лисицына, В.А. Насонова
Полиорганное поражение как причина смерти больной системной красной волчанкой (описание случая и обзор литературы)..... 69

Разное 78

CONTENT

News 3

Leader

G.N. Maslyakova
Disseminated intravascular coagulation. The role in pathology..... 8

Review

Yu.A. Morozov, E.V. Roitman
Antithrombin III concentrate in therapy of dic. Influence on patients survival rate 13

E.V. Roitman
Fraxiparine®. The Hystory Of Development And Antithrombotic Role In Surgery 17

Z.S. Barkagan
Synthetic Pentasaccharide (Fondaparinux, Arixtra) For Prevention And Therapy Of Thromboembolism 22

I.P. Baskova, L.L. Zavyalova
Medicinal leech *(hirudo mdicinalis)* and some mechanisms of microcirculation regulation..... 26

Original papers

B.I. Kuznik, A.V. Pateyuk, Yu.B. Danilishin, E.B. Lulkina, M.A. July, N.S. Chipizubova
Age features of Haemostasis in hens 32

V.F. Kirichuk, N.V. Bolotova, N.V. Nikolaeva
Antitrombogenic activity of vessels wall in children with diabetes mellitus..... 37

V.F. Kirichuk, A.P. Rebrov, S.I. Rossoshanskaya
Functional erythrocyte activity in patients with chronic heart failure 40

A.P. Momot
Fibrinolytics Discordance Under Acute And Subacute DIC-Syndrome 45

E.V. Roitman, A.V. Lebedeva, A.S. Ivanov
Iron-containing drug (Ferretab) in cardiosurgeric patients with congenital heart disease..... 48

D.V. Marshals
The Estimation Of Hemostasis Activity For The Forecast Of Massive Obstetrics Bloodloss 51

A.N. Jasamanova, M.J. Martynov, N.N. Sudmol
Hemostasis and lipids in acute period of ischemic stroke 57

Practics

N.A. Boutunina, G.P. Gladilin
Hemostasiologic Assays In Therapeutic Practics..... 64

Z.S. Barkagan, L.P. Tsivkina
Diagnostics And Therapy Of Rheumatic Coronaritis..... 66

T.M. Reshetnyak, I.E. Shirokova, S.G. Radenska-Lopovok, M.E. Zhukova, O.L. Podkorytova, T.A. Lisitsina, V.A. Nasonova
Multyorgan Dysfunction As Death Reason In Patient With Systemic Lupus Erythematosus (Case Report And Review) 69

Miscellaneous 78

НОВОСТИ

ГЕМОРЕОЛОГИЯ
В МАКРО- И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ
МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

Конференция является официальным мероприятием международного общества по клинической гемореологии (ISCH)

Председатель Оргкомитета конференции — Профессор А.В. Муравьев

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИИ

Ярославский государственный педагогический университет (Ярославль, Республиканская 108)

ВРЕМЯ ПРОВЕДЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИИ

С 21 по 24 августа 2005 года

ЯЗЫКИ КОНФЕРЕНЦИИ

Официальными языками конференции являются английский и русский. Обязательным условием для всех докладчиков является выполнение подписей на иллюстративном материале на английском языке.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ И ПУБЛИКАЦИЯ ТЕЗИСОВ

Тезисы докладов объемом 1 стр. (формат А4; размер шрифта — 12 кегель, текстовый редактор MS Word) необходимо выслать в адрес Оргкомитета по электронной почте. Тезисы должны содержать конкретные результаты завершенных исследований. Тезисы должны быть написаны на русском языке с полным переводом на английский (половина страницы русский текст, а вторая половина - английский), так как тексты тезисов на английском языке будут опубликованы в официальном журнале ISCH. При отсутствии электронной почты можно выслать дискету с текстом тезисов, файл необходимо сохранить в формате RTF.

КУЛЬТУРНАЯ ПРОГРАММА

Для участников и гостей конференции будет организовано несколько культурных мероприятий, включающих в себя ужин и концертную программу, посвященные открытию конференции и банкет (предоставление мест на банкете конференции будет осуществляться по принципу очередности поступления денежных средств на счет оргкомитета).

РЕГИСТРАЦИОННЫЕ ВЗНОСЫ

Сумма регистрационного взноса для участника конференции — 500 руб.
Для аспирантов — 250 руб.
Для сопровождающих лиц — 300 руб.
Публикация тезисов без участия в работе конференции — 200 руб.

Регистрационный взнос можно заплатить следующим образом:

1. Перечислением на счет Ярославского педуниверситета, организатора конференции (р/счет 40503810900001000281 в ГКРЦ, ГУ Банка России по Ярославской области г. Ярославля, БИК 047888001, ИНН 7604010220, ОКОНХ 92110, ОКПО 0208173. Л/с 06073412395, КПП 760401001, код дохода 5030120. Назначение платежа: За участие в конференции по гемореологии.
2. Наличными по приезде на конференцию.

Регистрационный взнос включает в себя оплату:

- участия в научных сессиях;
- программы и сборника материалов конференции;
- посещения концерта во время церемонии открытия конференции;
- участия в ужине по случаю открытия конференции;
- обеда, кофе, чая, минеральной воды и легких закусок в перерывах между заседаниями;
- экскурсий по Ярославлю и на теплоходе по Волге.

Научные сессии будут включать следующие основные темы:

1. Гемореология, макро- и микроциркуляция в кардиологии.
2. Гемореология, гемостаз и системное кровообращение в нормальных и патологических условиях.
3. ЛДФ: микроциркуляция и гемореология в норме и при патологии.
4. Адаптация и стресс: роль изменений гемореологии и микроциркуляции.
5. Гемореология, микроциркуляция и системный кровоток при диабете.
6. Физиологические и патофизиологические механизмы взаимодействия клеток крови с сосудистым эндотелием в макро- и микроциркуляции.
7. Гемореология, микроциркуляция и регионарный кровоток в церебральной патологии.
8. Клеточные и молекулярные механизмы изменения микрореологических свойств клеток крови.

Адрес Оргкомитета:
150000 Ярославль, ул. Республиканская, 108,
Педагогический университет, Отдел 25
Муравьеву Антону Алексеевичу,
Григорьевой Екатерине Викторовне
Тел: (0852) 72 8633, Факс: (0852) 30 5596
E-mail: anton@yspu.yar.ru, http://www.yspu.yar.ru/ICH

СОБЫТИЕ? СОБЫТИЕ! СОБЫТИЯ!!!

О II Всероссийской конференции с международным участием «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» и III Конкурсе научно-практических работ для молодых ученых «Диагностика, профилактика и терапия гемокоагуляционных и гемореологических нарушений»

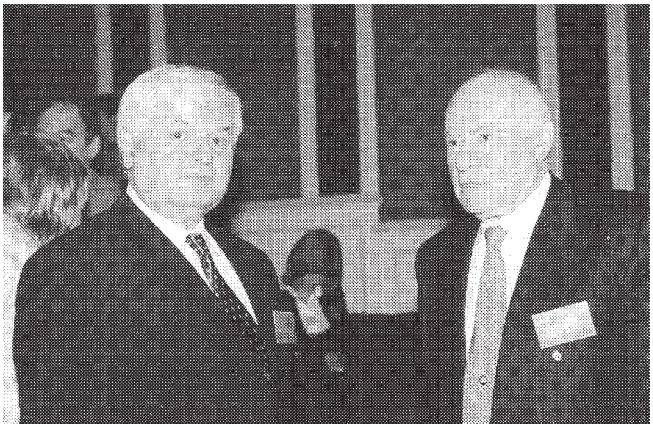
Это произошло. После двухлетнего ожидания в НЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева в период со 2-го по 4-е февраля прошла II Всероссийская конференция по клинической гемостазиологии и гемореологии в сердечно-сосудистой хирургии.

Предыдущая конференция, состоявшаяся там же в 2003 году, показала исключительную необходимость в проведении такого мероприятия, интерес к нему и востребованность. Поэтому весь 2004 год Оргкомитет, во главе с директором НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева, академиком РАМН Л.А.Бокерия и директором Федерального Центра по патологии гемостаза, член-корреспондентом РАМН З.С.Баркаганом готовил новую конференцию. Высокую активность пришлось проявить сопредседателям проф. Н.Н.Самсоновой, проф. И.И.Дементьевой и д.б.н. Е.В.Ройтману как в составлении научной программы, так и в организации приема гостей конференции.

Научный форум проходил в новом формате: в течение 3-х дней в двух залах были проведены 3 пленарных и 5 секционных заседаний. Участниками конференции стали более 400 специалистов-гемостазиологов, работающих в различных областях медицины в России, Белоруссии,

Украине, Казахстане, Литве, Грузии. Было заслушано более __ докладов. Участие практически всех ведущих отечественных гемостазиологов (Д.М.Зубаирова, А.Ш.Бышевского, Б.И.Кузника, Л.П.Папаян, А.П.Момота, С.М.Струковой, В.А.Макарова, А.Д.Макацария и др.), а также гемореологов и специалистов по микроциркуляции (А.В.Муравьева, Н.Н.Петрищева, В.И.Козлова и др.) создало атмосферу праздника и деловой дискуссии. А теперь подробности.

День 1-ый. В прекрасном, большом зале НЦ ССХ им.А.Н.Бакулева конференцию открыли директор НЦ ССХ им.А.Н.Бакулева, академик РАМН Л.А.Бокерия и директор Федерального Центра по патологии гемостаза, член-корреспондент РАМН З.С.Баркаган. Первое пленарное заседание было посвящено проблемам клинической гемостазиологии при различных заболеваниях и патологических состояниях. С докладами выступили З.С.Баркаган, рассказавший о воспалительной концепции атеротромбоза и эндотелиозе, директор НИИ Неврологии РАМН, проф. З.А.Суслина («Концепция патогенезе ишемического инсульта с позиции дизрегуляции гемостаза»), проф. А.Д.Макаца-



рия («Генетические формы тромбофилии, антифосфолипидный синдром (АФС) и механизмы патогенеза тромботических осложнений в общей клинической и акушерской практике»). Профессор И.И.Дементьева в своем докладе обратила внимание на роль нарушений гемостаза и гемореологии при массивной инфузионно-трансфузионной терапии как причин развития полиорганной недостаточности у больных в критических состояниях. Значительный интерес вызвали доклады проф.Н.Н.Самсоновой об истории становления и развития гемотологической службы в НЦ ССХ и Р.М.Курабековой о препаратах про- и антикоагуляционного действия, производимых компанией «Бакстер».

Заседание завершилось выступлением Е.В.Ройтмана с информацией о создании научного общества по клинической гемостазиологии (Президент — чл.-корр.РАМН, проф.З.С.Баркаган) *(см. далее в номере)*.

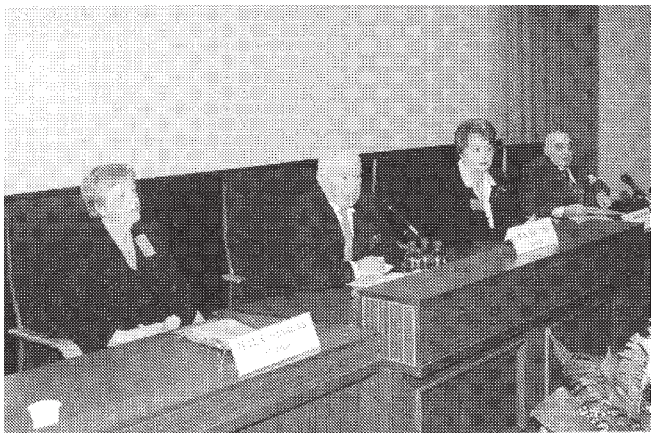
Далее в двух залах начались секционные заседания. Первое — «Хирургический гемостаз. Кровесберегающие технологии. Гемостазиологическая и гемореологическая адекватность анестезиологического и перфузионного пособия. Методы гравитационной хирургии крови» — прошло под председательством Н.А.Трековой, В.А.Аракеляна, И.А.Козлова, И.И.Деметьевой и Е.Э.Константиновой. В рамках этого заседания был проведен симпозиум компании «Бакстер» о применении фибринового клея «Тиссукол».

На втором заседании под председательством В.Г.Ионовой, А.П.Момота, Н.Н.Самсоновой, Т.В.Вавиловой и Е.В.Ройтмана было заслушано 17 докладов, объединенных темой «Гемокоагуляционные изменения при патологии. ДВС-синдром».

К 18:00 научная программа дня была исчерпана и первый день конференции завершился банкетом.

Второй день конференции также начался с пленарного заседания, на котором фундаментальные вопросы гемостазиологии, гемореологии и микроциркуляции прозвучали в докладах Д.М.Зубаирова, С.М.Струковой, Б.И.Кузника, Г.М.Галстяна и Л.П.Папаян. Во второй части пленарного заседания были рассмотрены вопросы дисфункции эндотелия и апоптоза при остом коронарном синдроме (Н.Н.Петрищев), патогенеза и классификации расстройств тканевого кровоотока (В.И.Козлов) и лекарственной регуляции функции гемостаза (В.А.Макаров).

Утренняя программа завершилась церемонией подведения итогов III Конкурса научно-практических работ молодых ученых, проводимого журналом «Тромбоз, гемостаз и реология» и награждением победителей. В этот раз На Конкурс поступило 44 работы, что больше, чем пришло на предыдущий конкурс в 2003 году. Однако 6 работ были отклонены в связи с их неправильным оформлением или из-за несоответствия темам конкурса, а, соотвественно, 38 работ были переданы в жюри для их оценки. Компетентное жюри в составе: Проф. Дементьева Инна Иосифовна, проф. Ионова Виктория Григорьевна, проф. Ефимов Владимир Сергеевич, проф. Макаров Владимир Александрович и проф. Момот Андрей Павлович приняло следующие решения:



Ценными подарками были награждены А.С.Улитина, В.Б.Метелин, И.Е.Широкова, В.Г.Стуров, О.Д.Козлова, П.Г.Ситников, С.И.Сафиуллина, А.О.Назарова, А.Л.Чернова, В.Г.Гладышева, Е.Ю.Шабанова, М.А.Пантелеев, Д.А.Басараб, С.В.Багракова. Подарки вручали представители рекламодателей журнала — компаний «Бакстер», «Пфайзер», «Хьюлетт-Паккард» и «ГлаксоСмитКляйн». Главный редактор журнала Н.Н.Самсонова вручила 6 Дорожных грантов С.И.Россошанской (Саратов), А.В.Казанцеву (Самара), В.П.Чижовой (Киев), О.В.Курсакову (Минск), Д.А.Тарбаевой (Казань) и Е.Г.Богдановой (С.-Петербург). Редакция также отметила Специальными премиями работы А.В.Лебедевой (Москва), О.А.Демидовой (Москва), А.М.Паншиной (С-Петербург) и П.В.Михайлова и А.А.Муравьева (Ярославль).

Победителями в номинации «Клиническая гемостазиология: диагностика, терапия, экономика» были признаны Голубева Елена Константиновна, Турундуевская Ольга Валерьевна с работой «Влияниен размораживания донорской плазмы методом простого теплообмена на активность антитромбина III». В номинации «Клиническая гемореология: из лаборатории в практику» победу одержала работа Сергея Юрьевича Кудрицкого «Устройство для исследования спонтанной агрегации эритроцитов и тромбоцитов», а в номинации «Фундаментальные и экспериментальные исследования в гемостазиологии и гемореологии» победила Новикова Анна Михайловна с работой «Новые SNPs кодирующей области гена АДФ-рецептора тромбоцитов P2Y12, ассоциированные с гиперагрегацией тромбоцитов».

Таким образом, III Конкурс научно-практических работ для молодых ученых «Диагностика, профилактика и терапия гемокоагуляционных

и гемореологических нарушений» состоялся, прошел успешно, а Призовой фонд — 6000 долларов — был разыгран полностью.

Этот день на конференции продолжился двумя секционными заседаниями, одно из которых был посвящено тканевому кровотоку, микроциркуляции и клинической гемореологии, а другое — физиологии и патофизиологии системы гемокоагуляции, тромбофилиям, генетическим и популяционным исследованиям в гемостазиологии. Однако перед этим состоялся семинар компании «ГлаксоСмитКляйн» «Сегодня и завтра в антитромботической терапии».

Третий день начался с нетрадиционной для таких мероприятий темы об организации и экономике в клинической гемостазиологии и гемореологии. Н.А.Воробьева (Архангельск), В.Г.Стуров (Новосибирск) и З.С.Баркаган (Барнаул) поделились опытом создания и работы Центров по патологии гемостаза, В.И.Колесников (компания «Хьюлетт-Паккард») рассказал об информационных технологиях в медицине, а Е.В.Ройтман привлек внимание к сегодняшнему состоянию и перспективам клинической гемостазиологии и гемореологии в России, уделив особое внимание экономическим аспектам. Конференция завершилась секционным заседанием, посвященным антитромботической профилактике и терапии, а также возможностям лабораторной диагностики.

В целом, вспоминая научную программу хотелось бы отметить выступления А.П.Момота (Барнаул), Е.В.Ройтмана (Москва), Е.Э.Константиновой (Минск), Н.А.Воробевой (Архангельск), В.О.Бицадзе (Москва), В.Ю.Лишневской (Киев), Т.В.Вавиловой (С-Петербург), В.П.Чижовой (Киев), А.С.Парфенова (Москва), А.В.Мурав-

вьева (Ярославль), М.Ю.Скоркиной (Белгород), Н.Г.Кручинского (Гомель), В.В.Колесникова (Тольятти), В.М.Баева (Пермь), Н.П.Шилкиной (Ярославль), Г.В.Коршунова (Саратов), Л.А.Ляпиной (Москва), А.Л.Берковского (Москва), И.П.Басковой (Москва). По общему мнению, программа получилась очень насыщенной, объемной и крайне интересной.

Поэтому нельзя не отметить ту роль, которую сыграли в организации этого форума компании-спонсоры. Конференцию поддержали и приняли участие в выставке более 20 фирм и компаний. Приятно отметить, что с каждым разом доля отечественных участников увеличивается. Отдельную благодарность следует высказать компаниям «Пфайзер», «Хьюлетт-Паккард», «ГлаксоСмитКляйн», «БиоХимМак» и «ЭкоМедС-М». А самая большую признательность Оргкомитет выражает Генеральному спонсору — компании «БАКСТЕР» и персонально — Р.М.Курабековой.

Конференция закончилась. Общее мнение — такой форум должен быть традиционным. Поэтому будем ждать следующую. До встречи на II Всероссийской конференции с международным участием «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии»!!!

ПЕРЕДОВАЯ

О СУЩНОСТИ И ЗНАЧЕНИИ ДИССЕМИНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ В ПАТОЛОГИИ

Г.Н. Маслякова

Саратовский государственный медицинский университет, кафедра патологической анатомии

DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION. THE ROLE IN PATHOLOGY

G.N. Maslyakova
Saratov State Medical University.

За минувший полувековой период изучения проблемы ДВС-синдрома, многочисленными исследованиями отечественных и зарубежных ученых, была установлена его распространенность, роль в патогенезе большого количества заболеваний, морфологические проявления (*М.С. Мачабели, 1970; З.С. Баркаган, 1980; Д.Д. Зербино, Л.Л. Лукасевич, 1989; R. Hardaway, 1966; C. Raby, 1970*). Большинство результатов данных исследований не могут вызвать принципиальных возражений. Однако в литературе стали появляться работы, ставившие вопрос и необходимости пересмотра и коррекции представлений о роли ДВС-синдрома в патологии (*В.А. Сятковский и соавт., 1989; В.И. Ковалев, 1993; А.В. Архангельский, Г.Н. Маслякова, 1966; А.В. Архангельский и соавт, 1996*).

В этой статье мы хотели бы остановиться на некоторых, с нашей точки зрения основных моментах, которые позволяют уточнить сущность и значение ДВС-синдрома при различных патологических состояниях и заболеваниях.

Нами было исследовано 235 секционных наблюдений. При сборе материала мы исходили из того, что при всем многообразии различных заболеваний в танатогенезе, определяющими являются два фактора: интоксикация и гипоксия.

В качестве модели острой интоксикации микробной этиологии набирались секционные случаи с ограниченным очагом воспаления: пневмония и перитонит и генерализованным — сепсис. В группы наблюдений входили дети, лица молодого и преклонного возраста.

Как пример хронической микробной интоксикации изучался туберкулез легких, моделью аутоинтоксикации служила хроническая почечная недостаточность. В качестве модели острых гипоксических состояний были взяты внутриутробная асфиксия, асфиксия новорожденных и синдром респираторных расстройств у новорожденных. У взрослых изучалась механическая асфиксия при самоповешении и гемическая гипоксия, обусловленная острым кровотечением. В качестве заболевания, сопровождающегося хронической гипоксией, исследовалась ХИБС в сочетании с пневмосклерозом.

В каждой группе было от 20 до 25 наблюдений. Для исключения влияния инфузионной терапии и фоновых состояний были проведены экспериментальные исследования на 50 белых крысах с моделированием сходных патологических процессов — перитонит, острая и хроническая гипоксия. Гистологическому исследованию подвергались головной мозг и все внутренние органы. Кроме обзорных методов окраски, парафиновые срезы для элективного выявления фибрина окрашивались по методу Шуенинова, Вейгерта, Маллори, пикро-Маллори II. «Возраст» фибрина определялся с помощью гистохимического метода ОКГ (оранжевый Ж, красный 2С, водный голубой), предложенный Марциусом и адаптированный *Д.Д. Зербино* и *Л.Л. Лукасевич (1984)* к отечественным красителям.

В морфологической диагностике ДВС-синдрома мы придерживались общепринятого критерия — наличие фибриновых свертков в сосудах не менее чем в трех органах. Обнаружение свертков в 1–2 органах расценивалось как локальное внутрисосудистое свертывание крови (ЛВС крови).

С целью выяснения роли микросвертков в развитии структурных изменений органов использовались гистохимические методы, как более тонкие способы определения активности клеток. В печени, почках и сердце определялась активность щелочной и кислой фосфатаз (*М. Берстон, 1965; З. Лойда и др., 1982*). Визуально определялось количество гликогена с помощью ШИК-реакции.

В литературе сущность и значение ДВС-синдрома в патологии, сводятся к развитию следующей патогенетической цепи: свертывание крови — микротромбоз — блокада микроциркуляции — глубокая дистрофия и некрозы в органах — их функциональная недостаточность (*Д.П. Павловский, 1982; В.Г. Лычев, 1998; А.А. Рагимов, Л.А. Алексеева,*

В.Н. Кошелев и соавт, 1999; M. Lewi et al., 2000).

Подобное умозаключение, с нашей точки зрения, является ошибочным, оно исходит из отождествления понятий микросвертков при ДВС–синдроме и классических свертков. Такая несущественная на первый взгляд инверсия в терминологии привела к тому, что «внутрисосудистое свертывание», трансформировалось в тромбоз сосудов микроциркуляторного русла. Изучение морфологии фибриновых свертков в секционных наблюдениях и эксперименте, позволило нам разграничить эти два понятия.

Образующиеся при ДВС-синдроме свертки крови в просвете сосудов существенно отличаются от истинных тромбов. Это отличие, прежде всего, проявляется в локализации. При ДВС крови свертки образуются в просвете сосудов микроциркуляторного русла. Классические тромбы могут локализоваться в любом отделе сосудистой системы и даже в полостях сердца, что совершенно не свойственно ДВС крови. Фибриновые микросвертки при ДВС крови локализуются одновременно в нескольких органах и в большом количестве. Тромбы никогда не встречаются в такой массовости.

Одной из начальных причин тромбоза является повреждение стенок сосудов и поэтому, истинные тромбы, как правило, фиксированы к их стенке. Свертки крови, напротив, лежат в просвете сосуда свободно, не перекрывая его просвет и занимая наиболее часто 1/5–1/3 его пространства. Тромбы по своему составу могут быть эритроцитарными, лейкоцитарными, смешанными и в их состав в тех или иных количествах входит фибрин. При ДВС — синдроме преобладающими являются чисто фибриновые свертки. В истинных тромбах возникает явление дегидратации и уплотнения с развитием сухого некроза (*И.В. Давыдовский, 1969*), чего не наблюдается в свертках.

Тромбоз, как правило, заканчивается развитием инфарктов в органах. Фибриновые свертки, как показали наши исследования, не приводят к таким последствиям. Развитие дистрофических изменений в органах не зависит от наличия микросвертков и обусловлено действием основного патогенного фактора. *В.П. Балуда (1976)* также различает тромбы в магистральных сосудах и микроциркуляторном ложе. Несмотря на терминологическую неточность, автор правильно считает, что по этиологии, патогенезу, клиническим проявлениям и прогнозу они различны.

Какова судьба свертков при ДВС–синдроме? Признаков их организации мы не обнаружили. Очевидно, фибриновые свертки лизируются с помощью фибринолитической системы. Причем процесс развивается в токе крови, иначе такие органы как печень и легкие были бы нафарширована «свертками–эмболами», а этого нет. О растворении фибриновых свертков свидетельствует и малочисленность (3,7%) «старых» фибриновых свертков фиолетового цвета, со временем образования более 2 суток.

В литературе мы не нашли сведений о том, в каком отделе микроциркуляторного русла фибриновые свертки встречаются чаще. По нашим данным наиболее часто микросвертки располагаются в просвете вен — 73,8%, реже в просвете артерий и капилляров (13,3 и 13% соответственно).

Образование фибриновых свертков в микроциркуляторном русле нельзя считать случайным. Само русло является лишь морфологическим субстратом, в котором протекает кровь и лимфа. Микроциркуляция — это понятие более широкое, комплексное, включающее не только приток крови к тканевым структурам, где совершается обмен и отток крови и лимфы, но и удаление продуктов катаболизма (*В.В. Куприянов и соавт., 1975*). Различные повреждающие катаболиты, поступающие из тканей, в наибольшей концентрации оказываются в крови сосудов микроциркуляторного русла. При известных обстоятельствах они и вызывают свое патологическое воздействие на состояние крови. По мере удаления венозной крови от определенного органа концентрация повреждающих агентов снижается, поэтому не возникает такого эффекта в сосудах крупного калибра. Поэтому не случайно фибриновые свертки в 73,8% они локализуются в венозном колене микроциркуляционного русла в пределах столба крови, не касаясь стенки сосуда. Наконец, о роли катаболитов в нарушении состояния белковых компонентов крови и выпадении свертков фибрина свидетельствуют и, так называемые, «органы- мишени», к которым мы относим те органы, где располагается основной патологический процесс. Так, при пневмонии, туберкулезе и синдроме дыхательных расстройств фибриновые свертки располагаются наиболее часто в легких, при внутрижелудочковых кровоизлияниях — в сосудах головного мозга, при хронической почечной недостаточности (ХПН) и гемолитико-уремическом синдроме — в почках (*Г.Н. Маслякова, 1993*). В кишечнике свертки крови обнаруживались с достаточно большой частотой при перитоните, сепсисе (при наличии энтероколита) реже при ХПН и только в случаях развития в кишечнике фибринозного воспаления и т. д. Такие «органы–мишени» отсутствовали при тех заболеваниях и состояниях, при которых патологические процессы не имели определенной локализации: при асфиксии новорожденных, сепсисе, смертельных

Таблица №1

Частота ДВС и ЛВС крови при различных заболеваниях, %

Заболевания	ДВС	ЛВС	Внутрисосудистое свертывание
Перитонит (секционный)	60	40	100
Перитонит (эксперимент)	33,3	33,3	66,6
Пневмония	22,7	72,7	95,4
Сепсис	65	35	100
Уремия	50	50	100
Туберкулез легких	72,7	27,3	100
Ишемическая болезнь сердца	63,6	36,4	100
Асфиксия интранатальная	18,7	31.3	50
Асфиксия новорожденных	20	64	84
Асфиксия респираторная (странгуляционная)	–	53	53
Асфиксия респираторная (Эксперимент острая/хроническая)	–	20/30	20/30
Кровотечения	25	40	65

кровотечениях, хронической гипоксии, острой и хронической асфиксии в эксперименте. Объяснения локализации фибриновых свертков с точки зрения наличия «органов-мишеней» в доступной нам литературе мы не встретили.

В определении последствий образования фибриновых свертков следует исходить из следующего. Теоретически свертки фибрина не могут вызвать сколько-нибудь значимых последствий в тканях (дистрофии, некрозы и др.), потому, что более чем в 73% случаев свертки образуются в венозной крови, оттекающей от тканей, и лишь в 13% — в артериях. Средний диаметр сосудов со свертками составляет: вен — 117 мкм, артерий — 175 мкм. Обнаруживаются свертки в 1–3% сосудов однотипного калибра. Принимая во внимание широкое анастомозирование составляющих микроциркуляторное русло при столь незначительном поражении числа сосудов, тем более вен, не может возникать сколько-нибудь значимых очаговых повреждений тканей. К тому же свертки занимают менее половины площади просвета, то есть не перекрывают кровоток.

Правильность этих теоретических положений подтверждается и фактическим материалом произведенных исследований. Характер изменений в органах, их паренхимы и стромы, активности ферментов, содержание гликогена не зависят ни от наличия свертков фибрина в сосудах органа, ни от их количества.

Таким образом, исследования показали: распространенное в литературе утверждение, что развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови приводит к развитию дистрофий и некрозов и далее к недостаточности органов, не находит морфологического подтверждения.

В своей работе морфологическим признаком ДВС крови мы считали наличие фибриновых свертков не менее чем в трех органах вне зависимости от количества и структуры. Исходя из принятых морфологических критериев, обнаружена следующая частота развития ЛВС и ДВС — синдромов при основных, изученных нами, заболеваниях.

Как видно из таблицы, образование фибриновых свертков наблюдалось в 100% при заболеваниях, сопровождающихся тяжелой интоксикацией бактериальной природы (перитонит, сепсис, туберкулез легких), а также при аутоинтоксикации (уремия) и хронической гипоксии (ИБС). Но ДВС крови при тех же состояниях обнаруживался в 50–72,7%. При всех других изученных заболеваниях показатели ДВС и ЛВС были значительно ниже.

Следует отметить, что при одном и том же процессе — перитоните — частота и ДВС и ЛВС крови в патологии человека значительно выше, чем в эксперименте на крысах. По-видимому, не только бактериальная инфекция инициирует образование в крови фибриновых свертков, но и наличие сопутствующей патологии, которая отягощены больные, в отличие от опытных животных.

При заболеваниях и состояниях, обусловленных асфиксией, частота ДВС-синдрома значительно ниже — 31,8% в среднем. Причем наиболее часто ДВС-синдром развивается при ишемической болезни сердца (63,6%), что возможно обусловлено развивающимися параллельно с циркуляторной гипоксией дистрофическими процессами и фоновыми заболеваниями, обусловленными возрастом умерших.

В настоящее время ни клиническими, ни лабораторными методами пока невозможно судить о таких тонкостях как количество органов со свертками, а, как известно, именно количество органов со свертками определяет факт развития ДВС- или ЛВС-синдрома. То есть та грань, которая характеризует переход одного состояния — в другое может заключаться в обнаружении одного фибринового свертка в третьем органе. Ни одно проведенное лабораторное исследование не позволит уловить такие тонкости. Данные лабораторных методов исследования позволяют установить лишь факт внутрисосудистого свертывания крови, но не дает представления о степени диссеминированности. Поэтому надо считать оправданными настойчивые поиски новых достоверных методов диагностики ДВС-синдрома (*E. Rocha et al., 1998; C.M. Ho, M.C. Hou, H.C. Lin et al., 1998*). Таким же образом обстоит дело и с клиникой данного синдрома. Так в клинике, по течению различают острый, подострый и хронический ДВС- синдром (*С.В. Левицкая, 1984; Д.Д. Зербино, Л.Л. Лукасевич, 1989; З.С. Баркаган, 1988*) считает, что кроме острого и хронического ДВС-синдром может иметь затяжное, рецидивирующее и латентное течение. *В.Г. Лычев (1998)* к этому добавляет, что течение ДВС-синдрома может быть и молниеносным.

Подобное разделение на формы течения можно считать достаточно условным и даже гипотетическим. Поскольку объективных критериев не только распространенности, но и самого факта свертываемости крови в клинике не установлено. Ни один из клинических симптомов или даже их сочетание не являются надежными и объективными признаками синдрома внутрисосудистого свертывания крови, за исключением, может быть, случаев с массивным, трудно купируемым профузным кровотечением, в акушерской патологии. Об имеющихся трудностях в постановке диагноза ДВС-синдрома в клинике свидетельствует также проведенный нам анализ историй болезни, где он фигурировал в единичных случаях, тогда как в секционном материале наблюдался более чем у половины умерших.

Есть основание полагать, что фибриновые свертки образуются в крови и при отсутствии явной патологии. Так мы обнаруживали единичные фибриновые свертки в 1–2 органах у практически здоровых лиц, погибших от случайных причин в считанные минуты, — у самоубийц при повешении, при гибели в первые минуты смертельной травмы.

Весьма вероятно, что в условиях физиологии происходит образование фибриновых свертков крови и их лизирование. В литературе мы встретились с концепцией «постоянного внутрисосудистого свертывания крови» (*Д.М. Зубаиров, 1988*). В условиях патологии интенсивность образования фибриновых свертков возрастает, и количество органов, имеющих в своем микроциркуляторном русле свертки, увеличивается.

Мы считаем, что образование фибриновых свертков является лишь показателем изменения крови как ткани, подобно тому, как в ней происходят изменения количества лейкоцитов, эритроцитов и скорости их оседания, количества и соотношения в плазме крови белковых компонентови и т.д. Конечно, все эти показатели являются лишь отражением общего состояния организма, тяжести заболевания, степени интоксикации и т.д. Об этом же свидетельствует наша неудачная попытка выявить факторы риска в каждой из групп заболеваний как при взрослой патологии, так и у детей, с вычислением диагностических коэффициентов и их информативности, а также с применением точного критерия или критерия *X* для таблиц сопряженности признаков 2×2 (*Д. Поллард, 1982*). Статистически достоверной зависимости между частотой развития ДВС-синдрома и возрастом, полом, продолжительностью заболевания, продолжительностью жизни и развитием ДВС-синдрома нет.

Ни в одном случае мы не наблюдали картину истинного синдрома, так как у больных не развивались какие либо специфические клинические проявления, не связанные с основным заболеванием, в том числе угрожающее кровотечение. Функциональные особенности крови (прежде всего ее интегративная функция и постоянный контакт с катаболитами) позволяют считать развивающееся внутрисосудистое свертывание крови признаком проявления декомпенсации крови как органа, и не только ее белковых компонентов. Электронно-микроскопическое исследование показала существенные изменения форменных элементов крови, в частности эритроцитов. ДВС–синдром, в его истинно «синдромальном» понимании, встречается не так уж часто и представляет собой качественно другое состояние. Подобные случаи *М.С. Мачабели (1970)* предложила называть тромбо-геморрагическим синдромом. Досадно, что в этом названии имеется одна неточность: характерные фибриновые свертки названы тромбами. И все же именно этот термин следовало бы сохранить в тех случаях, когда синдром сопровождается массивным кровотечением. Во всех других случаях с образованием фибриновых свертков в кровотоке точнее было бы употреблять термин «диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови», как один из показателей качественного ее состояния.

ЛИТЕРАТУРА

1. Архангельский А.В., Маслякова Г.Н. О частоте и морфолгии ДВС- синдрома у детей в раннем неонатальном периоде // Архив патологии. — 1996. — № 5. — С.61-63.
2. Балуда В.П. Механизмы внутрисосудистого свертывания крови и общие закономерности развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома). // Тер. арх. — 1979. — N 9. — С.19-25.
3. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. // М., Медицина. — 1980. — 336 с.
4. Давыдовский И.В. Общая патология человека. // М., Медицина. — 1969. — 528 с.
5. Зербино Д.Д., Лукасевич Л.Л. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови как основное морфологическое проявление шока. // Арх. патол. — 1983. — N 12. — С. 13-19.
6. Зубаиров Д.М.. Синдром ДВС в свете теории непрерывного свертывания крови // Казанский мед. журнал. — 1988. — Т. 69., № 5. — С. 321 — 325.
7. Ковалев В.И. Морфология синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при острых формах ишемической болезни сердца. // Автореф. дисс. ... канд. мед..наук. Саратов. — 1993. — 17 с.
8. Кошелев В.Н., Чалык Ю.В., Сафронов Д.В. Внутрисосудистое облучение гелий-неоновым лазером при травмах паренхиматозных органов, осложненных кровотечением и развитием ДВС-синдрома. // Новые технологии в медицине, Саратов. — 1999.- С. 91-93.
9. Куприянов В.В., Карганов Я.Л., Козлов В.И. Микроциркуляторное русло. // М., Медицина. — 1975. — 213 с.
10. Левицкая С.В. Клиническая трактовка гиперкоагулемических гемостазиопатий у детей (лекция). // М., ЦОЛИУВ. — 1985. — 35 с.
11. Лычев В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. // Н.Новгород., Изд-во НГМА. — 1998. — 191 с.
12. Маслякова Г.Н. О морфологии почек при гемолитико-уремическом синдроме. // Актуальные вопросы нормальной и патологической морфологии: Сборник научных трудов., Ижевск. — 1995. — С. 67.
13. Мачабели М.С. Коагулопатические синдромы. // М., Медицина. — 1970. — 284 с.
14. Мачабели М.С. Тромбогеморрагический синдром. // Пробл. гематол. — 1981. — № 1.-С. 48-54.
15. Павловский Д.П. Тромбогеморрагический синдром в хирургии. // Хирургия. — 1982. –N 9. — С. 114-117.
16. Поллард Д. Справочник по вычислительным методам статистики. // М., Финансы и статистика. — 1982. — 334 с.
17. Раби К. Локализованная и рассеянная внутрисосудистая коагуляция. / Пер. с франц. // М., Медицина. — 1974. — 216 с.
18. Рагимов А.А., Алексеева Л.А. ДВС-синдром в хирургии. // М., ВУНМЦ МЗ РФ. — 1999. — 101 с.
19. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, его частота и значение в патологии. / А.В. Архангельский, Е.А. Бондарева, С.А. Воронцова, Т.А. Серова, Г.Н. Маслякова, Л.В. Ульянова // Тезисы 1 съезда Российского общества патологоанатомов., Москва. — 1996. — С. 15-16.
20. Сятковский В.А., Черствой Е.Д., Василенко Л.П., Азарова Л.А., Ким О.И., Змачинский В.А., Григорьев Д.Г., Полещук Н.Н. Клинико-лабораторные и патоморфологические исследования ДВС-синдрома при эмболии околоплодными водами в эксперименте // Архив патологии. — 1989. — № 6. — С.48-55.
21. Beliaev A.V. The characteristics of the DIC syndrome in gastrointestinal hemorrhages. // Likarska Sprava. — 1998. — N. 1. — P. 134-137.
22. Hardaway R.M., Chun B., Rutherford R.B. Coagulation in shock in various species including man. //Acta chir.Scand. — 1965. — Vol. 60. — P.55-82.
23. Hardaway R.M. Syndromes of disseminated intravascular coagulation.// Springfield:Thomas. — 1966. — 466 p.
24. Ho C.M., Hou M.C., Lin H.C., Lee S.D. et al. Can advanced hemostasis parameters detect disseminated intravascular coagulation more accurately in patients with cirrhosis of the liver. // Chinese Medical Journal. — 1998. — Vol. 61., N 6. — P.332-338.
25. Levi M., de Jonge E., van der Poll T., ten Cate H. Novel approaches to the management of disseminated intravascular coagulation. //Critical Care Medicine. — 2000. — Vol. 28. — N 9. — P. 20-24.
26. Rocha E., Paramo J.A., Montes R., Panizo C. Acute generalized, widespread bleeding. Diagnosis and management. // Haematologica. — 1998. — Vol.83. — N 11. — P. 1024-1037.

ОБЗОР

КОНЦЕНТРАТ АНТИТРОМБИНА III В ТЕРАПИИ ДИССЕМИНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ. ВЛИЯНИЕ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ

Ю.А. Морозов, Е.В. Ройтман

Российский научный центр хирургии РАМН, Москва

ANTITHROMBIN III CONCENTRATE IN THERAPY OF DIC. INFLUENCE ON PATIENTS SURVIVAL RATE

Yu.A. Morozov, E.V. Roitman

Russian Scientific Center of Surgery RAMS, Moscow

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) не является болезнью как таковой, а представляет собой синдром, который всегда вторичен по отношению к основному заболеванию. Этот синдром характеризуется системной активацией свертывающей системы крови, что заканчивается образованием фибрина и приводит к микрососудистому тромбообразованию в различных органах, потреблению факторов свертывания и тромбоцитов, а заканчивается развитием полиорганной недостаточности. Из-за продолжающейся активации коагуляционной системы возникает серьезное кровотечение, хотя формирование микротромбов может и не сопровождаться значительным истощением факторов свертывания [2]. Нарушения в системе фибринолиза вносит дальнейший вклад в формирование внутрисосудистого сгустка, а в некоторых случаях гиперфибринолиз является причиной значительного кровотечения.

Хотя нет общего мнения о дефиниции ДВС, наиболее общее определение было сформулировано в 1995 году *G. Muller-Berghaus*: «ДВС — приобретенный синдром, характеризующийся активацией внутрисосудистой коагуляции и в дальнейшем формированием фибриновых сгустков в просвете сосудов. Процесс может сопровождаться вторичным гиперфибринолизом или депрессией фибринолитической активности» [30].

ДВС осложняет различные клинические состояния, наиболее важными из которых являются: сепсис, травма, онкологические заболевания (солидные опухоли, острая лейкемия), акушерско-гинекологическая патология (эмболия околоплодной жидкостью, отслоение плаценты), сосудистая патология (синдром Казабаха-Меррита, аневризма аорты), серьезные аллергические или токсические реакции.

ДВС при бактериальном сепсисе встречается в 30–50%, при обширной травме — в 50–70% [4, 18], а при онкологических заболеваниях — в 15–20%.

Данный синдром вносит значительный вклад в развитие полиорганной недостаточности. Гистологические исследования выявляют ишемию и некрозы из-за фибриновых сгустков в микрососудах различных органов [11]. В экспериментах на животных с искусственно вызванным ДВС находят отложения фибрина в различных органах и тканях, а купирование ДВС приводит к снижению частоты возникновения полиорганной недостаточности, а в конечном итоге — и смертности [14, 16].

Патогенез развития ДВС

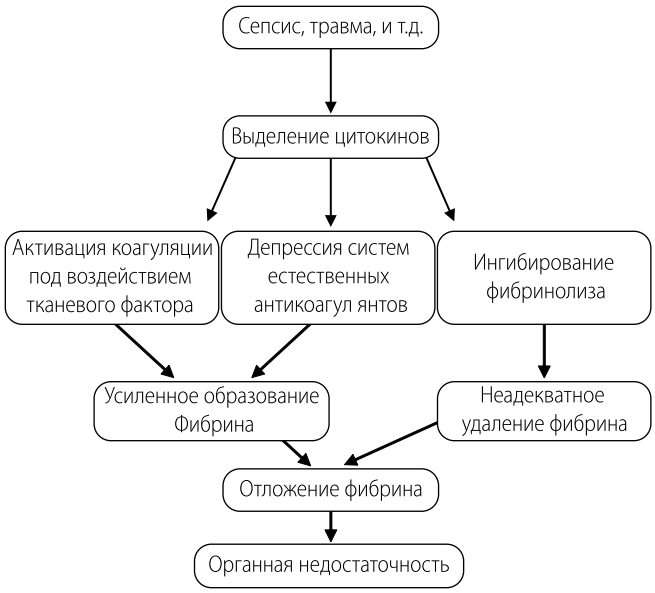


Рис. 1. Патогенез развития ДВС

В общих чертах схема патогенеза ДВС представлена на **рисунке 1**. При воздействии основного процесса (сепсис, травма, и т.п.) происходит выделение большого количества цитокинов, которые активируют генерацию тромбина. Одновременно отмечается дисфункция ингибиторных механизмов, таких как антитромбин III (АТ III) системы протеинов С и S. В дополнение к этому образовавшийся тромбин не удаляется системой фибринолиза, главным об-

Таблица 1

Изменения лабораторных показателей на различных стадиях шока [34]

Стадия	АЧТВ	Кол-во трц	ТВ	Фг	II, V, VIII	ПДФ	Рептилазное время	AT III
I	↓	↓→	↓→	↑	↑→	–	→	↓→
II	↓→	↓	↓→	↓→	↑→	+	→	↓
III	↑	↓	↑	↓	↓	–	↑	↓
IV	↑↑	↓↓	↑↑	↓↓	↓↓	++	↑↑	↓↓

Примечание: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ТВ — тромбиновое время, Фг — концентрация фибриногена, II, V, VIII — факторы свертывания крови, ПДФ — продукты деградации фибриногена

разом из-за депрессии этой системы повышенным содержанием ингибитора активатора плазминогена типа 1 (PAI-1). На более поздних стадиях развития ДВС фибринолитическая активность может снова резко усиливаться, что приводит к развитию кровотечений. Повышенная генерация тромбина результируется в микротромбообразовании, которое нарушает микроциркуляцию в органе(-ах) и, в конечном итоге, к (поли-)органной недостаточности.

Подавление систем естественных антикоагулянтов, в первую очередь AT III, может быть связано с повышенным его потреблением при повышенной генерации тромбина, а также быть связанным с повышенным его разрушением эластазой активированных нейтрофилов. Низкий плазменный уровень AT III ассоциируются с повышением смертности при ДВС [17]. Введение концентрата AT III приводит к снижению повышенной генерации тромбина, снижению частоты и выраженности органной недостаточности и в некоторых случаях к уменьшению смертности [10, 22, 23].

В дополнение к снижению концентрации AT III депрессия системы протеинов C и S может потенциально увеличивать прокоагулянтную активность [13]. Это было подтверждено введением концентрата C при ДВС на фоне бактериемии, что снижало проявления коагулопатии [24, 32].

Тканевой фактор как пусковой механизм развития ДВС подавляется ингибитором тканевого фактора (TFPI). Введение рекомбинантного TFPI здоровым добровольцам приводит к полному ингибированию генерации тромбина, вызванной введением эндотоксина. Кроме того, показано, что в экспериментах in vivo введение TFPI приводит к значительному сокращению смертности, связанной с сепсисом [14].

Экспериментальная бактериемия и эндотоксинемия сопровождаются быстрым увеличением фибринолитической деятельности, вероятно, из-за выделения активаторов плазминогена из клеток эндотелия. Этот профибринолтический эффект почти немедленно сопровождается подавлением фибринолиза повышением содержания PAI-1 [6]. Также при ДВС иммунологическими методами была обнаружена активация фактора XI, вероятно, по механизму обратной связи [28], что приводит к угнетению фибринолиза. В дополнение к этому было показано, что еще один антифибринолитический механизм может быть связан с инактивацией активатора плазминогена урокиназного типа [9].

Важная роль в возникновении и поддержании ДВС принадлежит местным нарушениям в системе гемокоагуляции и фибринолиза. Таким образом, патогенез ДВС сложен и затрагивает все звенья системы гемостаза.

Проведение комплексного лабораторного исследования позволяет с высокой долей вероятности диагностировать ДВС (**табл. 1**). По данным *R.L. Bick (1996)* для постановки диагноза ДВС необходимо исследование количества тромбоцитов, измерение активированного частичного тромбопластиного и протромбинового времен, концентрации AT III, активности одного-двух факторов свертывания крови и продуктов деградации фибриногена [5]. Измерение концентрации фибриногена в большинстве случаев, как правило, мало информативно в постановке диагноза ДВС. Фибриноген является белком острой фазы воспаления и, несмотря на его потребление при ДВС, длительное время может оставаться в пределах нормальных значений. Показано, что чувствительность определения концентрации фибриногена при ДВС составляет только 28% и гипофибриногенемия встречается только в тяжелых случаях ДВС.

Изучение пусковых механизмов развития ДВС привело к введению в клиническую практику для лечения больных в 1959 году гепарина [21]. Взаимосвязь между эффектом гепарина и активностью AT III была продемонстрирована у пациентов с шоком и ДВС [8]. Было выявлено, что влияние гепарина на длительность АЧТВ и тромбиновое время прямо зависело от активности AT III в плазме больного. Чтобы получить сопоставимый эффект на коагуляцию, количество гепарина должно было быть

удвоено при активности АТ III 75%. При снижении активности АТ III до 50% необходимо количество гепарина должно было быть увеличено в 5 раз по сравнению с активностью АТ III около 100%.

Поскольку АТ III является основным ингибитором тромбина, представляется особо интересным использование его препаратов в лечении ДВС. АТ III был изолирован из человеческой плазмы и впервые использован в терапевтической практике в 1974 году [34] для лечения острого ДВС-синдрома у больных с метастатическим раком простаты. Те же авторы сообщили об опыте использования концентрата АТ III для лечения больных циррозом печени и вторичным дефицитом АТ III.

Концентрат АТ III представляет собой устойчивый, лиофилизированный, не содержащий консервант препарат, получаемый из пулированной нормальной человеческой плазмы холодовым этаноловым методом по *E.J. Cohn* [12]. Препарат пастеризуют при 60,0±0,5°С в течение 10–12 часов для инактивации возможной вирусной инфекции. После разведения стерильной водой концентрат АТ III вводиться внутривенно в течение 10–20 минут.

Препарат хорошо переносится. Из побочных эффектов отмечены единичные, транзиторные реакции, которые не требуют каких-либо лечебных мероприятий [27].

О результатах лечения 3 больных сепсисом концентратом АТ III впервые сообщили в 1978 году *H.G. Schipper и соавт.* [33]. Было показано, что введение концентрата АТ III приводило к достоверному повышению плазменной активности АТ III (с 26–56% до 64–108%), а также нормализация параметров гемокоагуляции. Самые ранние исследования использования АТ III при ДВС и сепсисе также в основном были посвящены влиянию АТ III на параметры гемостаза и включали лишь небольшое количество пациентов, не были рандомизированными или контролируемыми.

Первое крупномасштабное проспективное рандомизированное клиническое исследование использования АТ III при ДВС и шоке было проведено *B. Blauhut* в 1985 году [7]. Авторы заключили, что концентрат АТ III может быть использован в лечении ДВС в терапевтических дозах, даже без дополнительного назначения гепарина.

В проспективном рандомизированном клиническом исследовании, проведенном *H.A. Vinazzer (1989)* впервые было показано снижение смертности у больных с ДВС при применении концентрата АТ III [36]. 133 пациента с различным по генезу шоком (при травме, септицемии, печеночной недостаточности) были разделены на 2 группы: группа 1 — 49 больных, получавших гепарин; группа 2 — 84 пациента, получавших концентрат АТ III. Смертность в группе 1 составила 30% против 14% в группе 2 *(p=0,04)*. Был сделан вывод, что адекватная терапия концентратом АТ III приводит не только к сокращению проявлений шока и ДВС, но также увеличивает выживаемость больных.

В дальнейшем этим же автором было продолжено изучение влияния введения концентрата АТ III на смертность у пациентов с ДВС. В рандомизированном контролируемом исследовании на 170 пациентах (85 больных — введение концентрата АТ III при его активности ниже 80%, 85 пациентов — введение гепарина по 300 МЕ/час при постоянной инфузии) было показано снижение смертности в группе АТ III (13%) против контроля (31%, *p<0,005*) [36]. В исследовании *F. Baudo и соавт. (1998)* также было показано снижение смертности больных с септическим шоком и ДВС, получавших концентрат АТ III (на 30%, *p<0,04*), в то время как общая смертность в исследуемых группах достоверно не отличалась (50% в группе с АТ III против 40% в плацебо-группе) [3].

В проспективном, рандомизированном, двойном-слепом, плацебо-контролируемом исследовании 35 больных с септическим шоком были разделены на две группы: группа 1 — 18 пациентов, составили группу плацебо, группа 2 — 17 пациентов получали АТ III по 90–120 ЕД/кг/сут в течение 4 дней. Активность АТ III в плазме до лечения составила в среднем 44%, после введения концентрата АТ III — 150–200%. Было выявлено достоверное сокращение проявлений шока и ДВС-синдрома в группе 2 *(p<0,05)*, снижение в потребности переливания донорской крови. Не было выявлено достоверных различий в смертности между группами за 30-дневный период (50% в группе плацебо, 41% в группе АТ III) [17].

M. Maki и соавт. (1987) и *J. Albert и соавт (1992)* показали, что показатели свертывающей системы крови, фибринолиза и проявления системного воспалительного ответа нормализовались быстрее при использовании АТ III [1, 26].

Первый мета-анализ, включающий результаты трех проспективных, рандомизированных, двойных-слепых, плацебо-контролируемых исследований был проведен в 1998 году *B. Eisele* и *M. Lamy* Были проанализированы результаты исследования *F. Fourrier и соавт. (1993)* [17], а также исследований *A. Schuster (1995)* и *M.Lamy (1996)* [15]. В исследование было включено 122 пациента: 62 человека — группа плацебо, 60 больных — группа АТ III. Было выявлено, что в группе АТ III клинические проявления ДВС регрессировали быстрее, чем в группе плацебо. Смертность в группе плацебо за 30 дней составила 45%, в то вре-

мя как в группе АТ III — 35%. Был сделан вывод, что использование концентрата АТ III способствует снижению смертности у больных с ДВС.

Последний мета-анализ использования концентрата АТ III у больных с септическим шоком и ДВС-синдромом был проведен *M. Levi и соавт.* в 1999 году [25]. 470 пациентов были разделены на группы: группа больных, получавших концентрат АТ III — 260 человек, контрольная группа — 210 человек. Выявлено статически значимое снижение смертности от септического шока и ДВС больных, получавших АТ III (47% в группе контроле, 32% в группе АТ III). Однако и при шоке, не осложненного сепсисом, была выявлена высокая эффективность концентрата антитромбина III [31].

Влиянию концентрата АТ III на органную дисфункцию у больных с шоком было посвящено рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование *D. Inthorn и соавт. (1997)* [20]. Концентрат АТ III вводили под лабораторным контролем его активности в плазме до уровня 120% в течение 14 дней (14 больных). Группу контроля составили 15 пациентов, получавших плацебо. Было показано, что введение больным концентрата АТ III достоверно снижал частоту возникновения ДВС при шоке *($p<0,05$)*, а также оказывал протективное влияние на функцию легких, печени и почек по сравнению с плацебо. Сходные результаты, свидетельствующие о целесообразности использования концентрата антитромбина III в подобных ситуациях, были также продемонстрированы [19]. О позитивном влиянии терапии с применением концентрата антитромбина III на состояние больных с травмой, отягощенной развитием ДВС-синдрома, также указывали в 2004 году *S. Miniello и соавт. (2004)* [29].

Таким образом, в течение более чем 15 лет концентрат АТ III успешно используется в профилактике и терапии тромбоэмболических осложнений у больных с врожденным или приобретенным дефицитом АТ III. Приведенные в настоящем обзоре данные по использованию АТ III у больных с ДВС вселяют надежду на повышение эффективности лечения данной категории больных и снижение смертности от ДВС, развившемся на фоне шока вследствие сепсиса и/или травмы.

ЛИТЕРАТУРА:

1. *Albert J., Blomqvist H., Gardlund B. et al. Effect of antithrombin concentrate on haemostatic variables in critically ill patients. // Acta Anaesthesiol. Scand. — 1992. — vol. 36. — p. 745-752*
2. *Baglin T. Disseminated inrtravascular coagulation: diagnosis and treatment. // Br. Med. J. — 1996. — vol. 312. — p. 683-687*
3. *Baudo F. et al. Antithrombin III (AT III) replacement therapy in patients with sepsis and/or post surgical complications: a controlled double-bind, randomized, multicenter study. // Int. Care Med. — 1998. — vol. 24. — p. 336-342*
4. *Bick RL. Disseminated intravascular coagulation: a common complication of trauma and shock. // In Borris LC., Lassen MR., Berqvist D, eds. The traumatized patient. // City: Romer Grafik. 1992. — p. 33-53*
5. *Bick RL. Disseminated intravascular coagulation: objective clinical and laboratory diagnosis, treatment, and assessment of therapeutic response. // Semin. Thromb. Haemost. — 1006. — vol. 22. — p. 69-88*
6. *Biemond BJ., Levi M., ten Cate H., van der Poll T., Buller HR., Hack CE., ten Cate JW. Plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor I release during experimental endotoxemia in chimpanzees: effect of interventions in the cytokine and coagulation cascade. // Clin. Sci. — 1995. — vol. 88. — p. 587-594*
7. *Blauhut B., Kramar H., Vinazzer H., Bergmann H. Substitution of antithrombin III in shock and DIC. // Thromb. Res. — 1985. — vol. 39. — p. 81-89*
8. *Blauhut B., Necek S., Kramar H., Vinazzer H., Bergmann H. Activity of antithrombin III and effect of heparin on coagulation in shock. // Thromb. Res. — 1980. — vol. 19. — p. 775-782*
9. *Braat EAM., Levi M., Bos R., Haverkate F., de Maat MPM., Rijken DC. The occurrence of the inactivation of single-chain urokinase-type plasminogen activator by thrombin in vivo. // J. Lab. Clin. Med. — 1999*
10. *Buller HR., ten Cate JW. Acquired antithrombin III deficiency: laboratory diagnosis, incidence, clinical implications, and treatment with antithrombin III concentrate. // Am. J. Med. — 1989. — vol. 87. — p. 44S-48S*
11. *Coalson JJ. Pathology of sepsis, septic shock, and multiple organ failure. / In Perspective on sepsis and septic shock. // Fukkerton, CA: Society of critical care medicine. — 1986. — p. 27-59*
12. *Cohn EJ., Strong LE., Hughes WL. et al. Preparation and properties of serum and plasma proteins. IV. A system for the separation into fractions of the protein and lipoprotein components of biological tissues fluids. // J. Am. Chem. Soc. — 1946. — vol. 68. — p. 459-475*
13. *Conway EM., Rosenbegr RD. Tumor necrosis factor suppresses transcription of the thrombomodulin gene in endothelial cells. // Mol. Cell Biol. — 1988. — vol. 8. — p. 5588-5592*
14. *Creasey AA., Chang ACK., Feigen L., Wun TC., Taylor FB-Jr., Hinshaw LB. Tissue factor pathway inhibitor reduces mortality from Escherichia coli septic shock. // J. Clin. Invest. — 1993. — vol. 91. — p. 2850-2856*
15. *Eisele B., Lamy M. Clinical experience antithrombin III concentrate in critically ill patients with sepsis and multiple organ failure. // Sem. Thromb. Haemost. — 1998. — vol. 24, suppl. 1. — p. 71-80*
16. *Fourrie F., Chopin C., Goudemand J., Hendryex S., Caron C., Rime A., Marey A., Lestavel P. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated Intravascular coagulation. Compared pattern of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. // Chest. — 1992. — vol. 101. — p. 816-823*

17. Fourrier F., Chopin C., Huart JJ. et al. Double-bind, placebo-controlled, trial of antithrombin III concentrates in septic shock with disseminated intravascular coagulation. // Chest. — 1993. — vol. 104. — p. 882-888

18. Gando S., Kameue T., Nanzaki S., Nakanishi Y. Disseminated intravascular coagulation is a frequent complication of systemic inflammatory response syndrome. // Thromb. Haemost. — 1996. — vol. 75. — p. 224-228

19. Hinshaw LB., Tekamp-Olson P., Chang ACK. Survival of primates in LD100 septic shock following therapy with antibody to tumor necrosis factor (TNF). // Circ. Shock. — 1990. — vol. 30. — p. 279-292

20. Inthorn D., Hoffmann JN., Hartl WH., Muhlbauer D., Jochum M. Antithrombin III supplementation in severe sepsis: Beneficial effects on organ dysfunction. // Shock. — 1997. — vol. 8. — p. 328-334

21. Lasch HG., Krecke HJ., Rodriquez-Erdmann F., Sessner HH., Schutterle G. Verbrauchskoagulopathien (Pathogenese und Therapie). // Folia Haematol. (Leipz). — 1961. — bd. 6. — s. 325-332

22. Levi M, de Jonge E, van der Poll T, ten Cate H. Novel approaches to the management of disseminated intravascular coagulation. // Crit. Care Med. — 2000. — vol. 28, suppl. 9. — S20-24

23. Levi M, de Jonge E, van der Poll T. Therapeutic intervention in disseminated intravascular coagulation: have we made any progress in the last millenium? // Blood Rev. — 2002. — vol. 16 suppl. 1. — S29-34

24. Levi M, de Jonge E, van der Poll T. Sepsis and disseminated intravascular coagulation. // J. Thromb. Thrombolysis. — 2003. — vol. 16(1-2). — p.43-47.

25. Levi M. et al. Disseminated intravascular coagulation. // Thromb. Haemost. — 1999. — vol. 82, suppl. 2. — p. 695-702

26. Maki M., Terao T., Ikenoue T. et al. Clinical evaluation of antithrombin III concentrate (BI 6.013) for disseminated intravascular coagulation in obstetrics. Well-controlled multicenter trial. // Gynecol. Obstet. Invest. — 1987. — vol. 23. — p. 230-240

27. Menache D., O'Malley JP., Schorr JB. et al. Evaluation of the safety, recovery, half-life and clinical efficacy of antithrombin III (human) in patients with hereditary antithrombin III deficiency. // Blood. — 1990. — vol. 75. — p. 33-39

28. Miniello S, Testini M, Balzanelli MG, Cristallo G. Coagulation disorders following severe trauma: surgeon's role in prevention. // Ann. Ital. Chir. — 2004. — vol. 75(3). — p. 293-297

29. Minnema VC., Pajkrt D., Wuillemin WA., Roem D., Bleeker WK., Levi M., van Devente SJ., Hack CE., ten Cate H. Activation of coagulation factor XI without detectable contact activation in experimental human endotoxemia. // Blood. — 1998. — vol. 92. — p. 3294-3301

30. Muller-Berghaus G., Madlener K., Blomback M., ten Cate JW, eds. DIC. Pathogenesis. Diagnosis and therapy of disseminated intravascular fibrin formation. // NY. Elsevier Science Publishers. — 1993

31. Roka L., Bleyl H., Schmitz H. Contribution of antithrombin, alpha-2-macroglobulin and fibrin to the inactivation of thrombin. / In Wenzel E., ed. Antithrombin III: biochemistry, function, assay and clinical significance. // Ermer KG., Homburg/Saar. — 1983. — p. 47-48

32. Ruggenenti P., Lutz J., Remuzzi G. Pathogenesis and treatment of thrombotic microangiopathy. // Kidney Int. — 1997. — vol. 58. — p. S97-S101

33. Schipper HG., Kahle LH., Jenkins CSP., ten Cate JW. Antithrombin III transfusion in disseminated intravascular coagulation. // Lancet. — 1978. — vol. 1. — p. 854-856

34. Schramm W. in Marx. Thies. Klinische und ambulante Anwendung klassischer Anticoagulantien. // Schattauer, Stuttgart. — 1977. — p. 139

35. Vinazzer H. Therapeutic use of antithrombin III in shock and disseminated intravascular coagulation. // Sem. Thromb. Haemost. — 1989. — vol. 15, N 3. — p. 347-352

36. Vinazzer HA. Antithrombin III in shock and disseminated intravascular coagulation. // Clin. Appl. Thromb. Haemost. (1). — 1995. — p. 62-65

«ФРАКСИПАРИН»®. ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ И РОЛЬ В ЛЕЧЕНИИ ТРОМБОЗОВ В ХИРУРГИИ

Е.В. Ройтман

Российский научный центр хирургии РАМН, Москва

FRAXIPARINE®. THE HYSTORY OF DEVELOPMENT AND ANTITHROMBOTIC ROLE IN SURGERY

E.V. Roitman

Russian Research Centre Of Surgery RAMS, Moscow

Начало поиску путей предотвращения тромбозов было положено в 1916 г. Джеем Маком Лин *(Jay Mac Lean)*, студентом-медиком, проходившим стажировку у профессора Хоувелла *(Howel)*, выдающегося специалиста по коагуляции из университета Джона Гопкинса. Занимаясь поиском способа выделения прокоагулирующих субстанций *(procoagulantes)*, Лину удалось открыть мощный антикоагулянт. Эта субстанция в 1922 г. получила название гепарина (от греческого «гепар»: печень, поскольку экстракт гепарина извлекался преимущественно из печени). С тех пор этот биологический экстракт стал простым

лабораторным реактивом, и его использовали для того, чтобы избежать свертывания при процедурах взятия крови.

Первые попытки найти терапевтическое применение препарата относятся еще к 1924 г., когда Массон *(Masson)*, врач из г. Детройт, начал ставить эксперименты над самоотверженными добровольцами. Он ставил перед собой цель проверки антикоагулирующего эффекта гепарина.

И только в 1935 г. канадский хирург Маррей *(Murray)* (из коллектива, возглавляемого Бестом *(Best)* и его шведский коллега Крафоорд *(Crafoord)* независимо друг от друга начали первые методические клинические испытания препарата в качестве средства для лечения послеоперационных тромбозов. Только лишь накануне Второй мировой войны, более 20 лет спустя после своего открытия, гепарин становится наконец лекарственным препаратом, используемым для профилактики тромботических осложнений.

В самый разгар войны, в 1944 г., в лабораториях Жана Шоаи, фармацевта и биохимика по образованию, начали производить исследования с целью налаживания промышленного выпуска препарата. В результате чего в 1949 г. был выпущен препарат под названием «Гепарин Шоаи», а в 1966 г. был создан антитромботический препарат «Кальципарин»®. Этот препарат — первый концентрированный гепарин, используемый для подкожных инъекций, что позволяет вводить лекарство в низких дозах. В 1971 г. английским хирургом Вижаи В. Каккара *(Vijay V. Kakkar)* было сделано большое открытие мирового масштаба: он доказал эффективность использования лекарственного препарата «Кальципарин»® в низких дозах (3 подкожных инъекции в день). Он подкрепил эти выводы в следующем году, предприняв исследования еще большего масштаба, а также в 1975 г., после интернациональных исследований, производившихся сразу в нескольких центрах (на 4121 прооперированном пациенте).

Благодаря внедрению в практику метода подкожных инъекций низких доз препарата лаборатория Шоаи быстро завоевала лидирующие позиции на мировом рынке в области гепаринотерапии по профилактике тромбозов. В 1976 г., продолжая тесно сотрудничать с Институтом Шоаи, Каккар участвует в новых исследованиях, производимых лабораторией: создание гепарина с низким молекулярным весом. Дело в том, что к этому времени шведскими и английскими биологами было установлено, что при уменьшении длины химических цепей, образующих молекулы гепарина, что приводит автоматически к уменьшению их молекулярного веса, молекулы гепарина сохраняют свойство ингибировать (подавлять) один из важных факторов свертывающей системы крови (фактор Ха), но зато теряют свойство ингибировать фактор IIа (тромбин). Было установлено, что последний из факторов является одной из основных причин возникновения геморрагических эффектов при проведении гепаринотерапии. Прекрасно сознавая огромный терапевтический интерес результатов наблюдений биологов, Жан Шоаи развернул широкомасштабную программу исследований по расчленению (фрагментации) гепарина. Целью исследований было добиться уменьшения антикоагулирующих свойств молекулы, а следовательно, и риска возникновения геморрагий. Годы напряженного труда принесли желанные результаты; в 1978 г. лаборатория Шоаи запатентовала полученную ее исследователями фракцию гепарина, получившую название CY 216.

Образец CY 216 был отослан Каккару, который начал серию фармакологических и клинических исследований на здоровых добровольцах. После чего в 1982 г. он начал проводить эксперименты по замене стандартного гепарина для проведения профилактики послеоперационных тромбозов. Полученные им результаты были обнадеживающими: ежедневная разовая подкожная инъекция CY 216 оказывает тот же, если не лучший эффект, чем две дозы стандартного гепарина. Это позволяет снизить заболеваемость тромбозами на 2,5% у прооперированных пациентов (без проведения профилактического лечения процентное отношение заболеваемости составляло 24%, и эту цифру удалось уже снизить до 7,5% при условии лечения «Кальципарином». Был сделан еще один шаг в этом направлении, и в 1985 г. было получено официальное разрешение по допуску этого гепарина с низким молекулярным весом (надропарина кальция, *nadroparine calcium*), получившего название «Фраксипарин», на рынок в качестве лекарственного препарата для профилактики послеоперационных тромбозов глубоких вен в практике общей хирургии.

Профилактика тромбообразования проводится на различных этапах хирургического лечения. При этом использование препаратов, тем или иным образом препятствующих тромбообразованию, всегда сопряжено с высоким риском геморрагических осложнений [2]. Способность удержать баланс между полезными и побочными эффектами антитромботических препаратов зависит, преимущественно, от искусства врача, его умения управлять действием этих лекарственных средств.

Традиционно для профилактики тромбозов применяется гепарин, что обусловлено хорошей управляемостью его эффекта, возможностями точ-

ного дозирования и использования различных путей введения, а также относительно невысокой стоимостью его коммерческих препаратов. Гепарин — это естественный антикоагулянт в виде гетерогенной смеси полисахаридных цепей с молекулярной массой от 3000 до 30000 кДальтон. В крови приблизительно треть молекул гепарина связывается с эндогенным (или экзогенным) антитромбином III (AT III). Этот комплекс селективно ингибирует тромбин (фактор IIa), а также коагуляционные факторы Ха и IXa. Важно, что для депрессии тромбиновой активности необходимо наличие в комплексе с AT III не менее 18 молекул гепарина с молекулярной массой более 5400 кДа [12]. Последнее обстоятельство и определило необходимость разработки препаратов, обладающих выраженной антитромботической активностью, но максимально лишенных побочных эффектов стандартного гепарина (высокий риск геморрагий, тромбоцитопения и др.).

Фраксипарин: действие, дозы, контроль, управляемость эффекта

Итак, Фраксипарин был получен деполимеризацией из молекул стандартного (нефракционированного) гепарина (далее — СГ)[18, 31] и состоит из молекул со средней молекулярной массой 4000–7000 Дальтон. Свое антитромботическое действие Фраксипарин реализует через селективное ингибирование активированного фактора X и дозируется в единицах анти-фактор Ха-активности на кг веса теля пациента (anti-f.Xa-U/ml)[3, 28, 34, 42].

Выраженность антитромботического эффекта Фраксипарина в 4–6 раз превосходит СГ. При этом по сравнению с СГ молекулы Фраксипарина в меньшей степени подвержены неспецифическому связыванию с белками плазмы крови в условиях in vitro и in vivo, что обусловливают их большую биодоступность[46], более эффективно всасываются из подкожно-жировой клетчатки и длительнее циркулируют в крови, даже при меньших по сравнению со СГ дозах и в целом обладают большей продолжительностью эффекта по сравнению со СГ [8, 18,24 28]. Фраксипарин, как правило, вводится подкожно или, реже, внутривенно.

Считается, что для профилактики тромбообразования в общей хирургии доза 2500 МЕ анти-фактор Ха-активности Фраксипарина каждые 24 часа обычно является достаточно эффективной, что примерно соответствует 5000 ЕД СГ каждые 8 или 12 часов[1, 7, 9]. В большинстве работ, посвященных фраксипарину, средняя доза препаратов составляет около 100 ЕД/ кг веса тела пациента, что приблизительно соответствует суточной дозе 7500 анти-ф.Ха-активности [34]. Однако *H.K. Nieuwenhius и соавт. (1991)*, проанализировав данные наблюдений 194 хирургических пациентов с острой венозной тромбоэмболией, считают более целесообразным проводить расчет дозы Фраксипарина с учетом площади поверхности тела больного. По мнению *M.N. Levine* и *J. Hirsh (1990)*, на фоне Фраксипарина баланс между антитромботическим эффектом и риском кровотечений существует в том случае, если через 4–6 часов после введения препарата в дозе 0.2 МЕ анти-фактор Ха-активности/кг уровень активности фактора Ха восстанавливается до исходного.

Для хирургической практики весьма важен момент контроля и управляемости эффектов антитромботических препаратов в связи с высоким риском развития геморрагий и/или увеличения интра- и послеоперационной кровопотери. Контроль за действием Фраксипарина осуществляется по данным лабораторных исследований активности фактора X, а также тестов: тромбиновое время, АЧТВ и активированное время свертывания [28]. В свою очередь, также, как и для СГ, возможно использование раствора протамина сульфата для нейтрализации Фраксипарина [23]. При этом динамика тестов «активированное время свертывания» и АЧТВ свидетельствует о влиянии протамина на антитромбиновую активность этой группы препаратов за счет нейтрализации анти-ф.Ха-активности Фраксипарина в кровотоке [44]. Однако, по сообщению *H. Kroneman и соавт. (1991)*, протамин сульфат не способен полностью нейтрализовать анти-ф.Ха-действие Фраксипарина.

Использование Фраксипарина в антитромботической профилактике у хирургических больных

Как было отмечено, основной целью применения Фраксипарина в хирургии является профилактика тромбозов глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии (ТЭ), прежде всего, легочной артерии.

В ортопедии исследование эффективности Фраксипарина в дозах 7500 МЕ анти-ф.Ха-активности дважды в сутки у пациентов с переломом бедра, показало, что частота ТГВ и ТЭ оказалась достоверно ниже по сравнению с группой больных, получавших СГ по 5000 ЕД п/к также два раза в день [35]. Однако изменение схемы введения Фраксипарина у той же категории пациентов: 2500 ЕД анти-ф.Ха-активности за 2 часа до операции и далее по 5000 ЕД анти-ф.Ха-активности в течение последующих 9 дней, напротив, привело к повышению частоты ТГВ и ТЭ по сравнению с больными, у которых использовался СГ[29].

В абдоминальной (полостной, висцеральной) хирургии сравнительные иследования проведены у больных, получавших Фраксипарин в дозах 1500 МЕ анти-ф.Ха-активности[4] или 5000 МЕ анти-ф.Ха-активности[22], а также СГ по 5000 ЕД 3 раза в сутки. Результаты показали либо отсутствие достоверных различий в частоте ТГВ [4,22], либо незначительное преимущество Фраксипарина в этом отношении [6]. В свою очередь, в одном исследовании ТЭ легочной артерии вообще не наблюдалась [4], в другом — несколько случаев ее развития была отмечено только у больных, получавших СГ [22]. Такие результаты позволили авторам сделать сходные выводы о целесообразности применения Фраксипарина для послеоперационной тромбопрофилактики у данной категории больных, в том числе и **при наличии злокачественных новообразований** [4, 6, 22]. Однако исследование, проведенное в 1990 г. *R. Hoffman и соавт.*, не выявило достоверных различий в частоте развития ТЭ у пациентов, получавших терапию СГ и Фраксипарин.

Учитывая такое различие мнений, чрезвычайно интересным представляется анализ, выполненый в 1992 г. *M.T. Nurmohamed и соавт.*, результаты которого свидетельствуют о предпочительности использования Фраксипарина для профилактики тромбообразования именно в ортопедии. Авторы считают, что нет убедительных доказательств о преимуществе Фраксипарина в висцеральной хирургии. В свою очередь, **в общей хирургии**, по мнению *J. Hirsh (1992)*, Фраксипарин все-таки более эффективны в профилактике тромбообразования, чем СГ.

В нейрохирургии, при межпозвоночных дисковых операциях с микрохирургической техникой, Фраксипарин оказались высокоэффективными в профилактике ТГВ при их назначении в дозах 1500 МЕ анти-ф.Ха-активности п/к однократно в сутки [37]. Также, по данным *C. Paoletti и соавт. (1989)*, использование Фраксипарина можно рекомендовать после интракраниальных операций для профилактики ТЭ, не опасаясь развития кровоизлияний.

Также достоверное снижение частоты ТГВ и ТЭ на фоне Фраксипарина по сравнению со СГ было выявлено **в оперативной гинекологии**. Для тромбопрофилактики у данной категории больных предложены следующие схемы: введение 7500 МЕ анти-ф.Ха-активности п/к за 2 часа перед операцией и далее 1 раз в сутки по7500–15000 МЕ анти-ф.Ха-активности в течение 7 дней [42] или по 2500 МЕ анти-ф.Ха-активности п/к 2–3 раза в день в течение всего периода наблюдения [8].

Sunder Hassmann (1990) обращает внимание на то, что тромбопрофилактика **в сосудистой хирургии** не может быть стандартизована ввиду того, что риск тромбозов значительно различается в зависимости от типа хирургического вмешательства, и эффект Фраксипарина также может проявиться по-разному. Тем не менее, **при реконструктивных операциях на сосудах** Фраксипарин вводились внутривенно из расчета 75 МЕ анти-ф.Ха-активности/кг веса тела сразу после пережатия артерии, промывание сосудов также производилось с Фраксипарином, дальнейшая тромбопрофилактика включала в себя Фраксипарин в той же дозе п/к 2 раза в сутки в течение 10 дней [39]. Авторы сообщают, что при такой схеме использования Фраксипарина тромбоэмболических осложнений отмечено не было.

Чрезвычайно интересным представляется опыт использования Фраксипарина **при реконструктивных операциях на аорте** [45]. Авторы предложили введение 10000 МЕ анти-ф.Ха-активности препарата непосредственно в аорту сразу после ее пережатия, что в последующем выразилось в снижении геморрагических (!) осложнений на заключительных этапах операции и в раннем послеоперационном периоде.

У пациентов **после аорто-бедренного шунтирования** фармакокитетические профили Фраксипарина и СГ после в/в введения оказались сходными [24]. Поэтому авторы не делают выводов о преимуществ той или иной группы гепаринов.

Литературные сведение о возможностях Фраксипарина **при операциях с искусственным кровообращением (ИК)** крайне немногочисленны. В качесте примера можно выделить экспериментальное исследование *M.J. Koza и соавт.* [23], в которой показана безопасность и эффективность Фраксипарина в дозе 250 анти-ф.Ха единиц/кг (2.3 мг/кг), использованных в качестве антикоагулянтов при операции с ИК: не было отмечено достоверных изменений в фибринообразовании, величина кровопотери также не различалась по сравнению со СГ.

Эффекты длительного применения Фраксипарина, побочное действие

Величина кровопотери и риск геморрагических осложнений. Отметим еще несколько аспектов, связанных с антитромботической профилактикой с использованием Фраксипарина. Длительное применение Фраксипарина, как правило, не сопровождается развитием такого осложнения как гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) и тем самым не увеличивает риск нарушения проходимости сосудистого русла [18, 38]. Только в одном исследованинам встретились данные о развитии тромбоцитопении и гиперкоагуляции на фоне Фраксипарина

[38]. В свою очередь, на животной модели было показано, что Фраксипарин не взаимодействуют с простациклиновой системой сосудистой стенки и таким образом в меньшей степени влияют на активность тромбоцитарно-сосудистого гемостаза [11]. *H.K. Breddin* в 1989 г. и *M.J. Kikta и соавт.* в 1993 г. сообщили о целесообразности перевода пациентов с ГИТ на преимущественное использование Фраксипарина для продолжения антитромботической профилактики.

Известно, что гепарины способны снижать активность гиперплазии интимы сосудов после васкулярных пересадок. Однако в этом отношении Фраксипарин оказались менее эффективными по сравнению со СГ [13,45].

Сообщения о побочном действии Фраксипарина при его длительном применении немногочисленны. Так, *R. De-Paulis и соавт. (1993)* представили случай развития острого послеоперационного тромбоза, а *Greinen* и *H.D. Schofer (1994)* описали случай кожной аллергической реакции на Фраксипарин у больной 75 лет. В большей степени заслуживает внимания исследование *T. Matzsch и соавт. (1990)* показавших, что такое известное осложнение длительной гепаринотерапии как развитие остеопороза, одинаково характерно и для СГ, и для Фраксипарина. И, разумеется, необходимо отметить, что наиболее частым осложнением является образование гематом в месте введения (преимущественно, п/к) препаратов [4, 39, 42].

Отдельно отметим, что большинство авторов склоняются к мнению о том, что использование Фраксипарина не сопровождается ни повышением риска и/или частоты развития геморрагических осложнений, ни повышением пери- и послеоперационной кровопотери [6, 22, 32, 33, 39].

Резюмируя вышесказанное, можно сказать, что Фраксипарин обладает лучшей биодоступностью (90%) по сравнению со СГ (30%). Его время полужизни составляет более 4 часов и не зависит от введенной дозы. Элиминация Фраксипарина происходит, преимущественно, за счет выведения почками. Очевидными достоинствами этого препарата (по сравнению со стандартным гепарином и другими антитромботическими препаратами) являются:

1) значительно более высокая антитромботическая активность, обусловленная выраженной анти-ф.Ха-активностью Фраксипарин;
2) снижение опасности геморрагических осложнений — Фраксипарин слабо ингибирует тромбин и, тем самым, не нарушает работу регуляторных реакций гемостаза;
3) значительно меньшее угнетение тромбоцитарной активности и активности фактора 4;
4) отсутствие влияний, приводящих к повышению проницаемости сосудистой стенки;
5) отсутствие реального увеличения пери- и послеоперационной кровопотери.

ЛИТЕРАТУРЫ:

1. *Абильгаард У. Перспективы применения низкомолекулярных гепаринов. // В сб. тез. IV Всесоюз. научн. конф. «Противотромботическая терапия в клинической практике. Вопросы фибринолиза и тромболиза». М., 1990. С.13-14.*
2. *Дементьева И.И., Ройтман Е.В., Печенников В.М. // Эксперим. и клин. фармакология, 1994, 57(1): 41-44.*
3. *Материалы компании Санофи-Хиноин. / Sanofi, France, 1996.*
4. *Adolf J., Roder J.D. // Ditsch.-M.W., 1989. 114(2): 48-53.*
5. *Bacher P., Horst B., Breyer H.G., et al. // Semin. Thromb. Hemost., 1993. 19, Suppl.1: 73-8.*
6. *Bergquist P., Burmark U.S., Frisell J., et al. // Semin. Thromb. Hemost., 1990. Suppl.16: 19-24.*
7. *Borris L.C., Lassen M.R., Jensen H.P., et al. // Int. J. Clin. Pharm. Ther., 1994. 32(5): 262-8.*
8. *Borstad E., Urdal K., Handeland G., Abilgaard U. // Acta Obstet. Gynecol. Scand., 1992. 71(6): 471-5.*
9. *Bounameaux H. // J. Mal. Vasc., 1994. 19(2): 98-102.*
10. *Breddin H.K. // Wien. Med. Wochenschr., 1989. 139(23): 555-9.*
11. *Brunkwall J., Matzsch T., Bergquist P. // Blood Coagul. Fibr., 1990. 1(6): 641-5.*
12. *Carrell R.W. Antithrombine and heparin. // Brit. J. Haematol., 1992. Vol.82, N1. P.189-190.*
13. *Chan P., Milloy B. // Int. Angiol., 1992. 11(4): 261-7.*
14. *De-Paulis R., Fleury J.P., Veyssie L., et al. // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 1993; 7 (3): 332-4*
15. *Greiner P., Schofer H. // Hautarrt, 1994. 45(8): 569-72.*
16. *Hetlmann R., Largiader F., // Langenbecks Arch. Chir., 1992. 377(5): 258-61.*
17. *Hirsh J. // Acta Chir. Scand. Suppl., 1990. 556: 42-50.*
18. *Hirsh J. // Aust. -N.Z. J. Med., 1992. 22(5): 487-95.*
19. *Hoffman R., Largiader F., Brutsch H.P. // Langenbecks Arch. Chir., 1990. Suppl. II: 1179-84.*
20. *Horst J., Lindblad B., Matzsch T., Bergquist P. // Thromb. Res., 1992. 65(4-5): 651-6.*
21. *Kikta M.J., Keller P.M., Humphrey P.W., Silver D. // Surg., 1993. 114(4): 705-10.*
22. *Koppenhagen K., Adolf J., Matther M., et al. // Thromb. Haemost., 1992. 67(6): 627-30.*
23. *Koza-MJ; Messmore-HL; Wallock-ME et al. // Thromb-Res. 1993. 70 (1): 67-76.*
24. *Kroneman H., Eikelboarn B.C. // J. Vasc. Surg., 1991. 14(2): 208-14.*

25. Levine M.N., Hirsh J. // Baillieres Clin. Haematol., 1990. 3(3): 545-54.
26. Matzsch T., Bergquist P., Hedner U., et al. // Thromb. Haemost., 1990. 63(3): 505-9.
27. Matzsch T., Bergquist P., Burmark U.S. et. al. // Blood Coagul., Fibr., 1991. 2(5): 651-7.
28. Melissari E., Stringer M.P., Kakkar W. // Eur. J. Vasc. Surg., 1989. 3(2): 121-6.
29. Monread M., Labor E., Navarro A., et al. // J. Trauma, 1990. 30(6): 753-4.
30. Neiuwenhuis H.K., Albada J., Banga J.D., Sixma J.J. // Blood, 1991. 78(9): 2337-43.
31. Nenci G.G., Agnelli G. // Thromb. Res. Suppl.. 1990. II, 69-87.
32. Nurmohamed M.T., Rosendaal F.R., Buller H.R., et al. // Lancet, 1992. 340(8812): 152-6.
33. Paoletti C., Maubec E., Kaggueneau J.L., et al. // Agressiologie, 1989. 30(6): 363-6.
34. Pezzuoli G., Neri-Serneri G.G., Settembrini P.G., et al. // Haem., 1990. 20, Suppl.1: 193-204.
35. Pini M., Tagliaterri A., Manotti C., et al. // Int. Angiol., 1989. 8(3): 134-9.
36. Plissonier D., Amichot G., Lecagneux T. // Arterioscler.-Thromb., 1993. 13(1): 112-9.
37. Prestar F.G. // Neurochir. Stuttg., 1992. 35(1): 1-4
38. Reiminger C.B., Reiminger A.T., Stechmeier B., et al. // Vasa, 1994. 23(3): 217-27.
39. Samama C.M., Mouren S. // Ann. Fr. Anesth. Reanim., 1991. 9(2): 102-5.
40. Sasaki H., Yamaguchi T., Kumada K., et al. // Pesp. Exp. Med. Berl., 1994. 194(3): 139-45.
41. Sunder Hassmann L. // Langenbecks Arch. Chir., 1990. Suppl. II: 1167-9.
42. Tartaglia P., Pezalo F., D'Ales A. // C.-M. Res. Opin., 1989. 11(6): 360-5.
43. Trescony P.V., Oegema T.R. // Connect.-Tissue Res. 1989. 19(2-4): 219-42.
44. Wakefield-TW; Andrews-PC; Wrobleski-SK et al. // J-Surg-Res. 1994 56(6): 586-93.
45. Wilson N.V., Saligbury J.R., Kakkar W. / Eur. J. Vasc. Surg. 1994. 8(1): 60-4.
46. Young E., Wells P., Holloway S., et al. // Thromb.-Haemost. 1994. 7(3): 300-4.

РОЛЬ СИНТЕТИЧЕСКОГО ПЕНТАСАХАРИДА (ФОНДАПАРИНУКС, АРИКСТРА) В ПРОФИЛАКТИКЕ И ТЕРАПИИ ТРОМБОЭМБОЛИЙ

З.С. Баркаган

Алтайский филиал ГНЦ РАМН и онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина, Барнаул

SYNTHETIC PENTASACCHARIDE (FONDAPARINUX, ARIXTRA) FOR PREVENTION AND THERAPY OF THROMBOEMBOLISM

Z.S. Barkagan

Altay Branch Of Hematological Research Centre RAMS & Blokhin' Oncologic Research Centre, Barnaul

В течение многих десятилетий в профилактике и терапии тромбоэмболий безальтернативно доминировали, а отчасти и продолжают доминировать биологические препараты, получаемые из слизистых оболочек кишок свиней, гепарины — обычный нефракционированный гепарин (ОГ) и ряд низкомолекулярных фракций (НМГ), из которых в нашей стране чаще всего используются надропарины (фраксипарин), дальтепарин (фрагмин) и эноксапарин (клексан). Сферы применения каждого из этих препаратов в нвстоящее время четко очерчены и установлены преимущества профилактического применения НМГ по сравнению с ОГ в силу их более высокой биоусвояемости, возможности введения профилактических дох препаратов 1–2 раза в сутки без какого-либо лабораторного контроля, а также меньшая частота развития при применении некоторых из них (фраксипарина, фрагмина) геморрагических осложнений, гепариновой тромбоцитопении и остеопороза [1, 2].

Вместе с тем в последние годы в группе противотромботических средств все большее и большее место занимают синтетические пентасахариды, из которых наиболее изученным является недавно зарегистрированный Российским Фармкомитетом (2003 г.) селективный антитромбин-зависимый ингибитор фактора Ха — Фондапаринукс или Арикстра, химическая формула которого представлена на **рис. 1**.

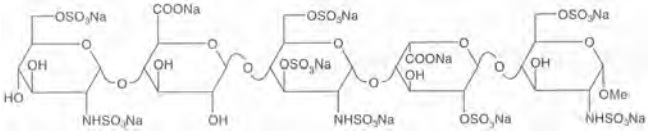


Рис. 1. Препарат Фондапаринукс (Арикстра).

Таблица 1

Частота клинически выраженных тромбоэмболий в послеоперационном периоде у ортопедических больных ***(обобщенные данные по A.Gordois et al., JTH, 2003,1)***

Периоды	Число ТЭ/1000 больных		Разница
	Арикстра	Клексан	
При выписке	9,4	20,4	11,0
На 30-й день	20,6	35,6	15,0
Через 1 год	31,9	50,8	18,9
Через 5 лет	33,4	53,4	20,0

Таблица 2

Частота смертей от ТЭ/1000 больных после ортопедических операций ***(обобщенные данные по A.Gordois et al., JTH, 2003,1)***

Периоды	Смерти от ТЭ/1000 больных		Разница
	Арикстра	Клексан	
При выписке	1,8	3,7	1,9
На 30-й день	2,7	5,1	2,4
Через 1 год	3,8	6,9	3,1
Через 5 лет	3,9	7,1	3,2

Арикстра предотвращает тромбообразование селективно связываясь с антитромбином III (AT III) и ингибитора образования киназы, трансформирующей протромбин в тромбин [3–7]. Помимо этого в комплексе с AT III она нарушает связывание тканевого фактора с фактором VIIa и тем самым нарушает запуск коагуляционного каскада по внешнему пути [8]. Вместе с тем арикстра не снижает активности AT III в плазме и не связывается с антигепариновым фактором тромбоцитов, в силу этого лишена возможности вызывать такое грозное осложнение как гепариновую тромботическую тромбоцитопению [4–6]. При подкожном введении она быстро всасывается, достигая максимальной концентрации в плазме за 1,7 часа, а половины максимума — за 25 мин [4–6]. В плазме крови арикстра почти полностью (на 96%) связывается с AT III, но не вступает в связь со всеми другими белками [5].

Элиминируется арикстра из организма, в основном, почками, период полужизни ее в плазме после одного подкожного введения варьирует от 13 до 21 часа, составляя в среднем 17,2 часа, в связи с чем достаточным является ее однократное введение в течение суток.

В большинстве исследований показано, что достаточной профилактической дозой арикстры является 2,5 мг/сутки. При этом важно отметить, что при различных хирургических вмешательствах, включая ортопедические, первая подкожная инъекция этого препарата должна выполняться через 6–8 часов после операции, тогда как НМГ в подобных ситуациях начинают вводится за 1,5–2,0 часа до начала операции.

К настоящему времени уже проведен ряд широких испытаний в профилактике тромбоэмболий при различных хирургических вмешательствах, в том числе при таких тромбоопасных как пластика тазобедренных и коленных суставов, лечение переломов шейки бедра и других костей, а также при хирургических вмешательствах на кровеносных сосудах. Во многих из этих испытаний проводилось сравнительное изучение эффективности профилактического применения пентасахарида и низкомолекулярного гепарина, в основном — эноксапарина (клексана). Так, в шести многоцентровых исследованиях, выполненных более чем на 7000 больных, было установлено, что применение арикстры в послеоперационном периоде у ортопедических больных сопровождалось в 2–3 раза меньшей частотой тромбоэмболических осложнений по сравнению с использованием с этой же целью эноксапарина (клексана). Это иллюстрируют графики на **рис. 2**, отражающие частоту послеоперационных венозных тромбозов при испы-

Таблица 3

Частота тромбоэмболических исходов в послеоперационном периоде при пластике тазобедренного сустава ***(по M.Lassen et al., Lancet, 2002, 359: 1715-1720)***

Осложнения	Арикстра	Клексан	Снижение относительного риска (95%)
ВТЭ	37/908 (4%)	85/919 (9%)	55,9
Проксимальные тромбозы	6/922 (1%)	23/927 (2%)	73,8
Дистальные тромбозы	30/909 (3%)	67/917 (7%)	54,8
Нефатальная ТЭЛА	2/1129 (0,2%)	2/1123 (0,2%)	
Фатальная ТЭЛА	0/1129 (0%)	0/1123 (0%)	

Таблица 4

Частота венозных тромбоэмболий при разной продолжительности применения арикстры и клексана в послеоперационном периоде при больших ортопедических вмешательствах ***(по Eriksson B.I. et al., 2003)***

Частота ВТЭ при использовании:	Длительность применения, частота ТЭ		
	До 5 дней	6-8 дней	9-11 дней →
Арикстра (%)	39/446 (8,7%)	118/1753 (6,7%)	25/483 (5,2%)
Клексан (%)	78/459 (17,0%)	237/1769 (13,4%)	56/480 (11,7%)
Степень снижения относительного риска (%)	49	50	56

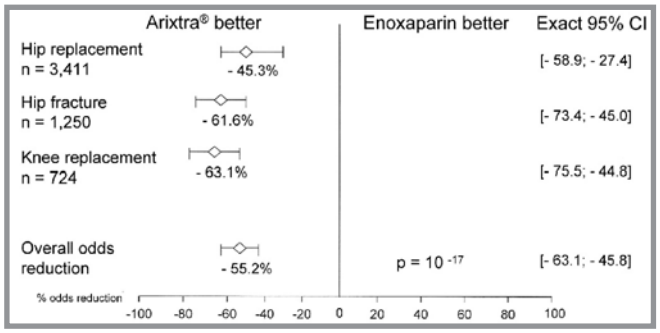


Рис. 2. Сравнение эффектов препарата Арикстра и эноксапарина.

таниях EPHESUS, PENTAMAKS, PENTHIFRA и PENTATHLON [9–14].

Это же отражают обобщенные данные *A. Gordois et al.* [15], приведенные в **таблицах 1** и **2**, из которых видно, что в разные сроки после ортопедических вмешательств, клинические выраженные тромбоэмболии (**табл. 1**) и смерти от них (**табл. 2**) как в ближайшие, так и в отдаленные сроки были при применении арикстры в 1,5–2,2 раза реже, чем при использовании клексана. Обе таблицы демонстрируют преимущество использования арикстры в профилактике послеоперационных ТЭ по сравнению с НМГ. Эту же закономерность демонстрирует график на **рисунке 2**. В целом, снижение относительного риска тромбоэмболических осложнений в случае применения арикстры оказалось более, чем на 55% ниже, чем при клексановой профилактике. Более выраженная эффективность арикстры четко выявилась и при учете различной локализации тромбозов и частоты тромбоэмболии в бассейне легочной артерии, что демонстрирует **таблица 3**.

Из **таблицы 4**, составленной по 4 многоцентровым трайлам, видно, что при разных сроках применения в послеоперационном периоде значительное преимущество арикстры над НМГ остается неизменным, но как показал регрессивный анализ в обоих случаях возрастает с увеличением продолжительности введения препаратов (для арикстры P<0,001, для клексана — P<0,0025).

Из **таблицы 5** видно, что существенной разницы по частоте осложнений в случае применения арикстры и клексана не было, а **таблица 6** демонстрирует, что если в раннем послеоперационном периоде применение арикстры обходится несколько дороже, чем использование клексана, то в дальнейшем в связи с большим числом поздних осложнений более расходным оказывается лечение больных, получавших клексан. Необходимо подчеркнуть, что эти данные заимствованы из западно-европейского испытания и остается неясным могут ли они быть перенесены на российские стандарты.

Таблица 5

Частота осложнений при профилактике ВТЭ *(по M.Lassen et al., Lancet, 2002, 359: 1715-1720)*

Осложнения	Арикстра	Клексан
Критические кровотечения	0	0
Геморрагии, потребовавшие оперативного вмешательства	5 (<1%)	3 (<1%)
Другие геморрагии	44 (4%)	38 (3%)
Смерти	2 (0,2%)	4 (0,4%)

Таблица 6

Сравнительные данные о стоимости профилактики арикстрой и клексаном в фунтах стерлингов *(по A.Gordois et al., JTH, 2003,1: 2167-2174)*

Периоды	Цены на 1 больного (фунты стерлингов)		Разница
	Арикстра	Клексан	
При выписке	101	95	-6
На 30-й день	130	130	0
Через 1 год	167	174	+7
Через 5 лет	219	246	+27

Помимо ортопедической группы больных в настоящее время накопилось уже немало данных о профилактическом и лечебном применении арикстры при тромбоэмболиях другого генеза.

Достаточно высокая эффективность арикстры показана и в ряде испытаний, проведенных при лечении тромбозов проксимальных глубоких вен [исследование REMBRANDT, 16] и в кардиологии, где этот препарат применялся в качестве дополнения к тромболизису при остром инфаркте миокарда [испытание PENTALYSE, 17], а также при пилотном испытании при чрезкожной коронарной ангиопластике [18]. Обнадеживающими оказались и другие испытания при коронарной болезни сердца [OASIS II и OASIS III].

В целом приведенные выше данные позволяют заключить, что внедрение в практику синтетического пентасахарида, избирательно ингибирующего фактор Ха, является важным новым шагом в профилактике и терапии тромбоэмболий.

В этих условиях естественно задуматься над вопросом, каковы должны быть дальнейшие шаги в деле совершенствования антитромботических воздействий.

Нам думается, что в настоящее время уже наметились такие шаги о чем говорят первые испытания производного арикстры — гексадекасахарида «Санорга» [19, 20], полужизнь которого в организме после однократного введения составляет около 4 дней, в силу чего его можно вводить больным лишь один раз в неделю.

Важным преимуществом Санорга перед варфарином и другими антикоагулянтами непрямого действия является стабильность его эффекта, в силу чего нет нужды в постоянном мониторинге антикоагулянтного эффекта этого препарата.

Важной особенностью пентасахаридов является то, что они, как и НМГ, не проникают в плод через плацентарный барьер [21], что делает перспективными их применение во время беременности.

Однако в этом направлении необходимы дальнейшие исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Баркаган З.С. Очерки антитромботической фармакопрофилактики и терапии. М., Ньюдиамед, 2000: 141 с.*
2. *Sarret M., Kher A., Toulemonde F. et al. Low molecular weight heparin therapy. An evalution of clinical trial. M. Dekker, Inc. — N.-Y., Basel, 1999: 474 p.*
3. *Herbert J., Petitou M., Lorman J.C. et al. SR 90107A/Org 31540, a novel antifactor Xa antithrombotic agent. Cardiovascul. Drug. Rev., 1997, 15: 1-26.*
4. *Samama M.M., Bara L., Welenga J. Comparative mechanism of action and pharmacokinetics of pentasaccharide and LMW heparins. In: 16th Internat. Congr. on Thrombosis, 2000, Porto, 99-102.*
5. *Keam S.J., Goa K.L. Fondaparinux sodium. Drugs, 2002, 62 (11): 1673-1685.*

6. Donat F., Duret J.P., Santoni A. et al. Pharmacokinetics Org 31540 in young and elderly healthy subjects. ISTH XVIII Congr. Suppl., 2001, Paris, P3094.

7. Bauer K.A. (Ed.) Fondaparinux sodium — The first selective factor Xa inhibitor: Mechanism of action and pharmacokinetics in human. Clin. Pharmacokinetics, 2002, 41 (Suppl. 2): 1-49.

8. Lormean J.C., Herault J.P., Herbert J.M. Antithrombin-mediated inhibition of factor VIIa-tissue factor complex by the synthetic pentasaccharide representing the heparin binding site to antithrombin. Thromb. Haemost., 1996, 76(1): 5-8.

9. Turpie A.G., Gallus A.S., Hoek J.A. A syntetic pentasaccharide for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. N. Engl. J. Med., 2001, 34: 619-625.

10. Eriksson B.I., Bauer K.A., Lassen M.R., Turpie A.G. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. N. Engl. J. Med., 2001, 345: 1298-1304.

11. Bauer K.A., Eriksson B.I., Lassen M.R., Turpie A.G. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. N. Engl. J. Med., 2001, 345: 1305-1310.

12. Lassen M.R., Bauer K.A., Eriksson B.I., Turpie A.G. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomized doubl-blind comparison. Lancet, 2002, 359: 1715-1720.

13. Turpie A.G., Bauer K.A., Eriksson B.I., Lassen M.R., Fondaparinux versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery. A meta-analysis of 4 randomized doubl-blind studies. Arch. Intern. Med., 2002, 162: 1833-1840.

14. Eriksson B.I., Bauer K.A., Lassen M.R., Turpie A.G. Influence of the duration of fondaparinux (Arixtra) prophylaxis in preventing venous thromboembolism following major orthopedic surgery. J. Thromb. Haemost., 2003, 1: 383-384.

15. Gordois A., Posnett J., Borris L. et al. The cost-effectiveness of fondaparinux compared with enoxaparin as prophylaxis against thromboembolism following major orthopedic surgery. J. Thromb. Haemost., 2003, 1(10): 2167-2174.

16. The Rembrandt Investigators. Treatment of proximal deep vein thrombosis with a novel synthetic compound with pure factor Xa activity: a phase II evalution. Circulation, 2000, 102: 2726-2731.

17. Conssement P.K., Bassand J.P., Convens C. et al. A synthetic factor Xa inhibitor as an adjunet to fibrinolysis in acute myocardial infarction. The PENTALYSE study. Eur. Heart. J., 2001, 22: 1716-1724.

18. Vuillemenot A., Schiele F., Meneveau N. et al. Efficacy of a synthetic pentasaccharide, a pure factor X inhibitor, as an antithrombotic agent. — a pilot study in the setting of coronary angioplasty. Thromb. Haemost., 1999, 81: 214-220.

19. The PERSIST investigators. A novel long-acting synthetic factor Xa inhibitor (SanOrg 34006) to replace warfarin for secondary prevention in deep vein thrombosis. A phase II evalution. J. Thromb. Haemost., 2004, 2: 47-53.

20. Herbert J.M., Herault J.P., Bernat A. et al. Biochemical and pharmacological properties of SANORG 34006, a potent and long-acting pentasaccharide. Blood, 1998, 91: 4197-4205.

21. Lagrande F., Brun J.-L., Vergnes M.C. et al. Fondaparinux sodium does not cross the placental barrier. Thromb. Haemost., 2002, 87: 831-835.

МЕДИЦИНСКАЯ ПИЯВКА *(HIRUDO MEDICINALIS)* И НЕКОТОРЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ

*И.П. Баскова, Л.Л. Завалова **

Лаборатория защитных систем крови им. Б.А.Кудряшова,
биологический факультет Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова,
** Лаборатория структуры и функции генов человека Института биоорганической химии РАН*

MEDICINAL LEECH *(HIRUDO MDICINALIS)* AND SOME MECHANISMS OF MICROCIRCULATION REGULATION

*I.P. Baskova, L.L. Zavyalova **

B.A.Kudryashev Laboratory of Blood protecting systems, Biological Faculty of Moscow State University,
** Laboratory of Human gene structure and function, Institute of Bioorganic Chemistry, RAS*

The possible mechanisms of microcirculation regulation by the medicinal leech salivary gland secretion (SGS) which get into inflicted by its bite skin wound are considered.

By the use of proteomic analysis methods it was shown the presence in SGS the following proteins: tryptase inhibitor, bdellastasin, hirudin, destabilase, hialuronidase, calin, saratin, and γ-glutamyl-transpeptidase. The participation of these components in regulation of some mechanisms provided the SGS positive effects during hirudotheraphy is submitted : 1) in provision of skin mast cells protective functions blockade, 2) in inhibition of vascular- platelet and plasmic microcirculatory hemostasis and 3) in stimulation of blood-letting. Specially it is discussed the participation of medicinal leech SGS in regulation the degradation of stabilized fibrin and of its fragment D-dimer directed to the shifting of equilibration fibrinogen — stabilized fibrin — fibrin degradation products — D-dimer+E-fragment to the side of endogenous activation of fibrinolysis.

Ключевые слова: *секрет слюнных желез — медицинская пиявка — микроциркуляция — тучные клетки — гемостаз*

Микроциркуляция представляет одно из важнейших звеньев системы гомеостаза.

Ее состояние определяет физиологический статус всех жизненно важных систем организма. Немалая роль принадлежит микроциркуляции кожного покрова, который функционально взаимосвязан с нервной, гормональной и висцеральной системами. Именно путем воздействия на микроциркуляторное звено кожного покрова человека реализуется лечебный эффект медицинской пиявки *Hirudo medicinalis*, древнейшего и испытанного средства народной медицины.

Гуморальный эффект секрета слюнных желез (ССЖ) медицинской пиявки

Гуморальное воздействие осуществляется посредством секрета слюнных желез (ССЖ), который пиявка инъецирует при прокусывании кожи на глубину, соизмеримую с расположением кровеносных и лимфатических микрососудов и тучных клеток дермы и подкожной клетчатки (**Рис. 1**). Регуляция микроциркуляции осуществляется по принципу симбиотического взаимодействия пиявки и человека: ССЖ блокирует местный гемостаз, чем обеспечивается беспрепятственное насасывание крови пиявкой, в то же время процесс кровоизвлечения и последующая пост-пиявочная кровоточивость способствуют уменьшению локальных воспалительных отеков, венозного застоя, что улучшает микроциркуляцию. Ускоряется кровоток и лимфообращение, происходит полноценная доставка кислорода в подлежащие ткани. Кроме того ССЖ оказывает местное противовоспалительное, бактерицидное и противоболевое действия [1]. Перечисленные выше эффекты определяют успешное применение гирудотерапии при травмах, многих хирургических заболеваниях (тромбофлебитах, варикозном расширении вен конечностей, абсцессах, фурункулезах, нагноениях послеоперационных швов и т.д.). Гирудотерапия прекрасно зарекомендовала себя в реконструктивной хирургии, когда пиявок после операции ставят непосредственно на операционное поле для нормализации микроциркуляции аллотрансплантатов [2].

Характристика ССЖ медицинской пиявки

Пиявочный секрет представляет сбаланированный набор соединений белковой (пептидной), липдной и углеводной природы, выработанный медицинской пиявкой в результате многовековой адаптации к питанию кровью теплокровных и направленный, в первую очередь, на блокирование гемостаза хозяина в месте нанесения ранки при прокусывании кожного покрова. Поскольку система гемостаза является одним из проявлений гомеостаза и регулируется на уровне целостного организма, ССЖ оказывает генерализованное воздействие на организм хозяина.

Рис. 1

Свойства ССЖ определяются его качеством, что зависит от способа отбора секрета пиявки [1]. Сведения о составе ССЖ ограничиваются данными о наличии в нем высокого содержания липидов [3] и характеристикой отдельных компонентов белковой (см. ниже) и липидной природы [4].

Используя разработанный нами способ получения нативного ССЖ, свободного от примесей содержимого кишечного канала пиявки [5], методом высокоэффективной обращенно-фазовой хроматографии мы обнаружили в низкомолекулярной фракции секрета (мол. масса < 500 Да) наличие более 20 компонентов. Профилирование высокомолекулярной фракции ССЖ (мол. масса >500Да), выполненное методами протеомного анализа, позволило выявить с помощью одномерного электрофореза более 60 отдельных белковых полос, соответствующих молекулярной массе от 11 до 483 кДа. При параллельном использовании двумерного электрофореза получено более 100 отдельных белковых пятен, различающихся молекулярными массами и изоэлектрическими точками (**Рис. 2**) [6]. С помощью системы белковых чипов с использованием хроматографических поверхностей на основе сильного анионообменника и слабого катионообменника в сочетании с детекцией посредством SELDI-масс-спектрометрии (MS) в исследуемой фракции определено 45 индивидуальных соединений с молекулярной массой от 1,964 кДа до 66,5 кДа. Сопоставление данных SELDI-MS с данными баз данных с высокой точностью выявило соответствие

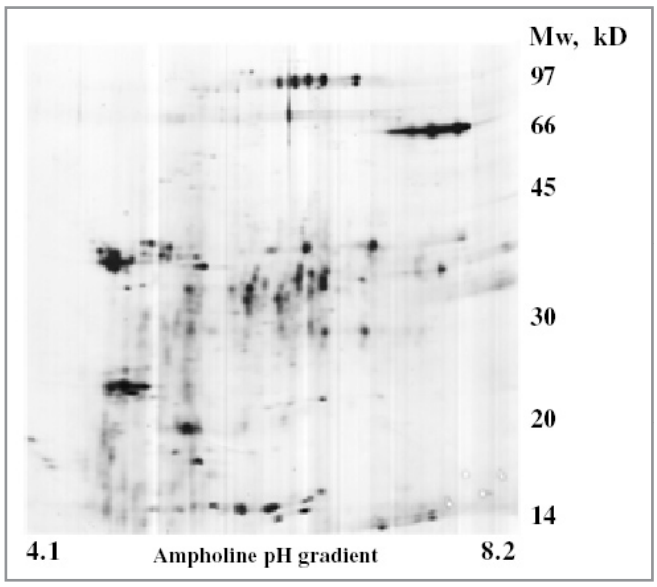


Рис.2. 2D-PAGE высокомолекулярной фракции секрета слюнных желез медицинской пиявки. Дорожка 1 — 1D-электрофореграмма тех же белков, справа — молекулярные массы белков-маркеров в кДа..

щитные функции в ответ на повреждение кожного покрова пиявочным укусом. Гиалуронидаза обеспечивает проникновение секрета через ткани путем разрушения гиалуроновой кислоты — важнейшего компонента межклеточного матрикса [см. 6]. Саратин и калин ингибируют адгезию тромбоцитов к поврежденной поверхности сосудистой стенки и их агрегацию[см. 6]. Ингибитор фактора Ха и гирудин (высокоспецифический ингибитор фермента тромбина) блокируют плазменное звено гемостаза [см. 6], дестабилаза-лизоцим обеспечивает антибактериальный статус пиявочного секрета [см. 6]. γ-Глутамилтранспептидаза [см. 6] совместно с дестабилазой-мономеразой пиявочного секрета [см.6] (точная молекулярная масса которой не определена) участвует в регуляции жидкого состояния крови путем высокоспецифического гидролиза эндо-ε-(γ-Glu)-Lys изопептидных связей в стабилизированном фибрине и D-димере. Этими белками не исчерпывается широкий спектр функций ССЖ медицинской пиявки. Не исключена вероятность того, что их носителями является представленный нами на **рис. 2** широкий консорциум белков.

Результаты профилирования белков ССЖ позволили выделить среди известных белков, получаемых из пиявочных экстрактов, белки, относящиеся непосредственно к ССЖ. Это — ингибитор триптазы, бделластазин, гирудин, дестабилаза-лизоцим, гиалуронидаза, калин, саратин и γ-глутамилтранспептидаза. Исключение составляют сведения об ингибиторе фактора Ха, который был выделен из пиявочного секрета . Его точная молекулярная масса, приводимая в литературе [см. 6], относится не к нативному, а к рекомбинантому белку, полученному в результате мутации его гена [см. 6]. Возможно, поэтому среди белков секрета он не был обнаружен. С другой стороны, такие известные белки, выделенные из медицинской пиявки, как бделлин B , гирустазин , ингибитор карбоксипептидазы , эглин b и эглин c [см. 6], из-за низкой концентрации могли быть и не обнаружены в секрете слюнных желез.

Особенности микроциркуляции, регулирующие гемостаз и влияние ССЖ

Особенности внутрикожного микроциркуляторного русла определяются строением микрососудов, что обеспечивает их повышенную проницаемость и способность реагировать на факторы местной и центральной регуляции [7]. Важная роль принадлежит тучным клеткам дермы и подкожной клетчатки, располагающимся вдоль микрососудов. Высказана гипотеза [8], согласно которой тучные клетки как источник профибринолитических факторов (тканевой активатор плазминогена, рецептор активатора плазминогена урокиназного типа) и гепарина способны влиять на состояние тромбированных венозных кровеносных сосудов, активирующих тучные клетки через посредство эндотелия сосудистой стенки.

ССЖ воздействует на тучные клетки подкожной клетчатки двумя путями. С одной стороны, он блокирует защитные функции этих клеток, ингибируя протеолитические ферменты, секретируемые ими при повреждении, такими компонентами ССЖ, как блеллины (ингибиторы трипсин-подобных протеолитических ферментов), бделластазин, ингибитор триптазы и др. С другой стороны, нами показано, что ССЖ активирует тучные клетки подкожной клетчатки, стимулируя их дегрануляцию и гранулоизис [9]. Высвобождающиеся из тучных клеток гистамин, гепарин и тканеыой активатор плазминогена являются важными факторами, обеспечивающими кровоизвлечение путем ингибирования гемостаза за счет усиления вазодилятации и блокирования свертывания крови. Эти процессы приобретают особую значимость при явлении пост-пиявочной кровоточивости [10].

Компоненты ССЖ — ингибиторы гемостаза

Непосредственное ингибирование гемостаза ССЖ достигается биологически активными соединениями (БАС), влияющими на тромбоцитарно-сосудистое и плазменное звенья гемостаза. Блокаторами адгезии тромбоцитов, зависящей от коллагена и фактора фон Виллебранда являются белки калин

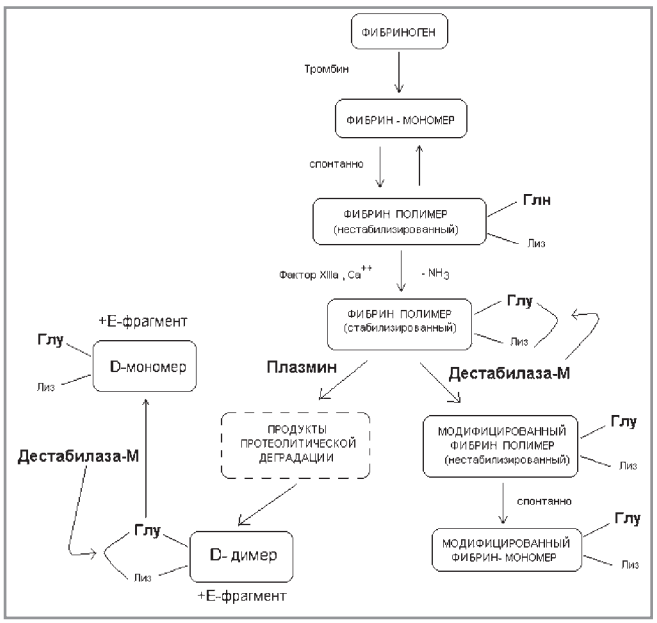


Рис.3. Сравнительная схема двух путей растворения стабилизированного фибрина и мономеризация D-димера под действием дестабилазы-мономеразы.

[11] и саратин [12]. Они же подавляют агрегацию тромбоцитов, стимулированную этими индукторами. Ингибирование агрегации тромбоцитов ССЖ наблюдается при ее индуцировании различными агонистами (АДФ, аналог простагландиновых эндоперекисей U-46619, кальций-ионофор А 23187, арахидоновая кислота [13], фактор активации тромбоцитов и адреналин [14]). Среди индивидуальных БАС –ингибиторов агрегации тромбоцитов — кроме калина и саратин следует отметить ингибитор ФАТ, коллагеназу и апиразу [15].

Ингибирование плазменного гемостаза достигается несколькими путями:

1. На уровне активации внутреннего механизма свертывания крови, зависящего от компонентов калликреин-кининовой системы, ведущая роль принадлежит ингибитоу плазменного калликреина [16]. Важно, что ССЖ не влияет на активацию внешнего механизма свертывания крови, что коррелирует с малой степенью повреждения внутрикожного микроциркуляторного русла при укусе медицинской пиявки.
2. Активность фактора Ха подавляется ингибитором, представляющим гликопротеин с мол. массой 13–14 кДа. Его ингибирование протромбиназной активности реализуется при концентрации 72–120 пкМ. Рекомбинантный ингибитор фактора Ха, полученный в результате экспрессии гена одной из изоформ этого белка, обладает антипротромбиназной активностью, равной 0,04 мкМ [17]. По сравнению с гепарином он является более сильным противотромботическим агентом, хотя и не отличается от него по влиянию на время кровотечения у животных [17].
3. Ингибирование следующего, ключевого фактора свертывания крови, фермента тромбина осуществляется гирудином, нативная и рекомбинантная формы которого широко представлены в литературе [18]. В составе ССЖ содержание гирудина довольно низкое, его количества даже в 0,8 мл раствора секрета, (концентрация белка около 1 мг в 1 мл), недостаточно для защиты крыс от тромбообразования, стимулированного внутривенным введением сублетальных доз тканевого тромбопластина [19].

Обозначенные выше ингибиторы тромбоцитарно-сосудистого и плазменного звеньев гемостаза в составе ССЖ определяют его высокие защитные противотромботические свойства [20].

Участие ССЖ в регуляции деградации стабилизированного фибрина и его фрагмента D-димера

ССЖ содержит ингибиторы протеолитических ферментов и не обладает ни казеинолитической активностью, ни способностью активировать плазминоген в плазмин, ни расщеплять специфический для плазмина низкомолекулярный субстрат п-нитроанилид D-Вал-Лей-Лиз, что могло бы обеспечивать его тромболитические свойства. Однако, клиницисты отмечают томболизис при проведении гирудотерапии больных тромбофлебитами различной этиологии и при ряде сердечно-сосудистых заболеваний (см в [1]). Нами в составе ССЖ был обнаружен фермент дестабилаза, эндо-ε-(γ-Глу)-Лиз — изопептидаза, гидролизующая изопептидные связи в стабилизированном ферменте и в D-димере, конечном продукте его протеолитической деградации [21, 22] . Наличие у этого фермента D-димер-мономеризующей активности явилось основанием для обозначения его как дестабилаза — мономераза (дестабилаза-М) в отличие от родственного ему белка (дестабилазы-Л), обладающего лизоцимной активностью. Препараты частично очищенной дестабилазы-М проявляли медленное тромболитическое действие при внутривенном введении экспериментальным животным. Спустя 67 часов после введения препарата тромбы лизировались на 67% , и только спустя 137 часов наблюдалось полное их растворение [23]. Низкая скорость тромболизиса под действием этого фермента коррелирует с низкой скоростью репарации поврежденной сосудистой стенки. Несоответствие этих параметров при срочной тромболитической терапии приводит бо-

лее чем в 30% случаев к ретромбозам, чего, практически, не наблюдается при гирудотерапии

Механизм фибринолитического действия дестабилазы-М может быть представлен схемой на рис.3. Предполагается, что спонтанная деполимеризация дестабилизированного фибрина обусловлена перераспределением зарядов в результате того, что появляются остатки Лиз и Глу вместо остатков Лиз и Глн, исходно участвующих в образовании изопептидных связей при стабилизации фибрина фактором ХШа в присутствие ионов кальция.

Известно, что D-димер является маркером тромбообразования. Его повышенный уровень в крови отмечается как результат вторичного фибринолиза в участке поврежденного тромбообразованием сосуда в ответ на воздействие тромбина, который, как известно, стимулирует местную активацию фибринолиза путем секреции активаторов плазминогена тканевого и урокиназного типов. Адекватность повышенного уровня D-димера в крови больных их тромботическому состоянию свидетельствует о его патофизиологической значимости [24]. Накопление D-димера, конечного продукта тромболизиса, влияет на состояние гемостаза таким образом, что сдвигает равновесие в системе фибриноген — фибрин — продукты деградации — D-димер + E-домен в сторону превращения фибриногена в фибрин и дальнейшего тромбообразования. Одним из путей, способных сдвинуть это равновесие в сторону эндогенной активации фибринолиза, является утилизация D-димера в результате его мономеризации [25] (**рис. 3**). В этой связи представляется важной способность дестабилазы-М в составе пиявочного секрета катализировать гидролиз изопептидный связей в D-димере. Возможно, описанный выше тромболитический эффект дестабилазы-М обусловлен как ее способностью переводить стабилизированный фибрин в растворимое состояние, так и D-димер — мономеризующей активностью.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (гранты № 99-04-48695, № 00-04-48166 и № 03-04-48508).

ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Баскова И.П., Исаханян Г.С. Гирудотерапия. Наука и практика, 2004, Москва, «Монолит»*
2. *Mutime K.L., Banis J.C., Upton J. (1987) Plast.Reconstr.Surg. 79, 535-41*
3. *Rabinowitz J.L. (1996) Lipids, 31, 887-8.*
4. *Orevi M., Rigbi M., Hy-Am E. et al. (1992) Prostaglandins, 43, 483-5.*
5. *Баскова И.П., Завалова Л.Л., Басанова А.В., Сасс А.В. (2001) Биохимия, 66, 1690-7.*
6. *Баскова И.П., Завалова Л.Л., Басанова А.В., Мошковский С.А., Згода В.Г. (2004) Биохимия, 69 (7), 945-951.*
7. *Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека, т.3, 1986, Москва, «Мир».*
8. *Valent P., Baghestanian M., Bankl H.C. et al. (2002) Thromb. Haemost., 87, 786-90.*
9. *Баскова И.П., Гольцова К.В., Умарова Б.А., Завалова Л.Л. (2003) Рос.Физиол. жур. им. И.М.Сеченова, 91 (2), 195-207.*
10. *Sawyer R. Leech biology and behavior, 1986, Oxford.*
11. *Deckmyn,H., Stassen,M., Vreys,I., van Houtte,E., Sawyer,R., and Vermylen, J.(1995) Blood, 85, 712-719.*
12. *Cruz, C.P., Eidt, J., Drouilhet, J., Brown, A.T., Yun Fang Wang, Barnes, C.S., and Moursi, M.M. (2001) J. Vasc. Surg., 34, 724-729.*
13. *Баскова И.П., Никонов Г.И., Мазуров А.В. и др. (1987) Биохимия, 52, 1461-8.*
14. *Rigbi M., Levy H., Eldor A. et al. (1987) Comp. Biochem. Physiol. 88, C:95-8.*
15. *Rigbi M., Levy H., Iraqi F. et al. (1987) Comp. Biochem. Physiol. 87, B: 567-73.*
16. *Баскова И.П., Халиль С., Никонов Г.И. и др. (1988) Биохимия, 53, 1467-73.*
17. *Zeelon E.P., Werber M.M., Levanon A. (1997) USA Patet number 5,858,970.*
18. *Markwardt F. (2002) Semin. Thromb. Haemost. 28, 405-14.*
19. *Баскова И.П., Халиль С., Никонов Г.И. и др (1984) Бюл.эксп. биол.мед., 97, 143-3.*
20. *Баскова И.П., Никонов Г.И. (1986) Вопросы мед. химии 32, 90-3.*
21. *Баскова И.П., Никонов Г.И. (1985) Биохимия, 50, 424-31.*
22. *Завалова Л.Л., Никонов Г.И., Кузина Е.В., Попова Г.Ю., Баскова И.П. (1991) Биохимия, 56, 115-24.*
23. *Baskova I.P., Nikonov G.I. Blood Coagul.Fibrinolysis, 2,167-72.*
24. *Mager J.J, Schutgens R.E.G., et al. (2002) Thromb. Haemost. 86, 1578-9.*
25. *Zavalova L.L., Baskova I.P. 16-th Congress on the international Society in Fibrinolysis and Proteolysis, Munich, Germany, September 08-13, 2002, CDR*

Научно-производственная фирма «РЕНАМ» была организована в 1992 году на базе лаборатории комплексной переработки крови Гематологического Научного Центра Российской Академии Медицинских Наук с целью разработки реагентов для гемоглобинометрии и коагулометрии. Высокий научный потенциал сотрудников лаборатории позволил сравнительно быстро добиться успеха в разработке дешевых отечественных реагентов и стать признанным лидером в стране в области индустрии медицинской диагностики крови.

В настоящее время фирма производит недорогие и удобные в использовании диагностические реагенты для гемиглобинометрии и коагулометрии. Их потребителями являются более 1000 медицинских учреждений страны, что позволяет проводить порядка 15 миллионов анализов в год.

Все для гемоглобинометрии:

- Набор калибровочных растворов гемиглобинцианида (50, 100, 150 и 200 г/л)
- Сухой трансформирующий реагент на 200 определений
- Сухой трансформирующий реагент (800 опр.) с калибратором (150 г/л)
- Набор контрольных растворов гемоглобина (80, 120 и 160 г/л)
- Калибровочный раствор гемоглобина (160 г/л)

Полностью готовые к работе наборы реактивов для определения:

- Протромбинового времени, протромбинового индекса, протромбина по Квику
- Активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), а также НТВ и АВР
- Тромбинового времени
- Активности фактора свертывания VIII
- Активности фактора свертывания IX
- Активности фактора свертывания XIII
- Содержания фибриногена (по Клауссу)
- Активности антитромбина III (по Абильгаарду)
- Активности антитромбина III, плазминогена и протеина С фотохромными методами
- Протеина-С
- Фибринолитической активности плазмы крови человека (ХИа зависимый фибринолиз).
- Растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) о-фенантролиновым методом
- Времени разбавленного яда гадюки Рассела
- Волчаночного антикоагулянта
- Резистентности активированного фактора V

Реагенты для диагностики состояния гемостаза:

- Эрилид® (Кефалин)
- Каолин (суспензия в физ.растворе)
- Кальций хлористый (0.025М)
- Цитрат натрия 3-х замещенный. Концентрация 38% (1:10)
- Тромбопластин (водорастворимый)
- Тромбопластин с МИЧ (ISI)=1,5
- Тромбин (активность до 100 МЕ/мл)
- Плазма нормальная, аттестованная по основным параметрам гемостаза
- Плазма контрольная
- Плазма патологическая
- Плазма субстратдефицитная по фактору VIII
- Плазма субстратдефицитная по фактору IX
- Патоплазма VIII
- Реагент для выявления волчаночного антикоагулянта
- Компенсирующие фосфолипиды

Реагенты для исследования агрегации тромбоцитов:

- Коллаген, АДФ, Ристоцетин, Виллебранд-реагент

Контрольные материалы для гематологических исследований:

- «RBC — Контроль РЕНАМ» (контрольная суспензия эритроцитов)
- «WBC — Контроль РЕНАМ» (контрольная суспензия лейкоцитов)
- «PLT — Контроль РЕНАМ» (контрольная суспензия тромбоцитов)

Преимуществом наборов реагентов «РЕНАМ» является их полная комплектация готовыми к употреблению реагентами, необходимыми для проведения анализов, что значительно упрощает проведение работы.

«РЕНАМ» 125167, Москва, Новый Зыковский пр-д, 4а т/ф (095) 214-9057
www.blood.ru/Renam т (095) 212-2912, E-mail: a.kozlov@blood.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У КУР

Б.И. Кузник, А.В. Патеюк, Ю.Б. Данилишин, Е.В. Люлькина, М.А. Джулай, Н.С. Чипизубова

Читинская государственная медицинская академия,
Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН

AGE FEATURES OF HAEMOSTASIS IN HENS

B.I. Kuznik, A.V. Pateyuk, Yu.B. Danilishin, E.B. Lulkina, M.A. July, N.S. Chipizubova

Chita State Medical Academy
Institute of bioregulation and gerontology, S.-Petersburg

It is established that factor XI appears between the 5th and 10th, and factor XII between the 10th and 20th days of life of chickens. Their contents remain low till the end of life of birds (10–15% from it's norm, typical for the man). Factors VIII, IX, X is detected in 2–4 times lower of concentration of adult man in the first day of chicken's life. Than their levels increase and achieves it's maximum for factors VIII and X to the 5–10th days, factor IX to the 20th day and remain stable during all birds time. When birds getting old the hypercoagulability develop while fibrinolytic activity is invariable. This creates lower danger of thrombosis for hens in comparison with man. Hens have not XII-dependent fibrinolysis unlike mammas. Taking as a basis this study, it is concluded that factors XI and XII don't play important role in blood coagulation and fibrinolysis of birds, and for man and others mammas it provides the intrinsic pathway of prothrombinase formation and activation of fibrinolysis and local dilatation of vessel also.

Key words: chickens — hens — coagulation — fibrinolysis — contact's factor

Известно, что у людей по мере старения развивается гиперкоагуляция и тормозится фибринолиз. Сведений же о том, как изменяется в возрастном аспекте состояние свёртывающей и фибринолитической активности крови у птиц, в литературе мы не нашли. Вместе с тем, вряд ли можно составить представление о роли свёртывающей системы крови в механизме возникновения тромбоэмболических заболеваний, не сделав попытку изучить данный вопрос в эволюционном плане. С этой точки зрения особенно перспективны исследования, проводимые на птицах и, в частности, на курах. У последних имеется целый ряд особенностей в содержании плазменных факторов свёртывания и фибринолитических агентов [8, 9, 13–15, 22, 25, 31, 32, 38, 41–43]. Сопоставляя возрастные сдвиги в системе гемостаза у человека и кур, можно сделать заключение о назначении и роли отдельных факторов свёртывания крови в механизме развития гиперкоагуляции и тромбоэмболических осложнений. Исходя из сказанного, мы решили детально изучить, какие сдвиги возникают в системе гемостаза у кур породы Леггорн Кросс-288, начиная с первого дня жизни и заканчивая старостью.

Нами проведены исследования на 16 цыплятах, только что вылупившихся из яиц, проживших сутки, 5, 10, 20 (в каждой серии по 10 цыплят) и 45 дней (120 птиц), а также на взрослых курах в возрасте 1 и 5–6 лет (в каждой серии по 10 кур). Все птицы находились в абсолютно одинаковых условиях, получали однотипные корма согласно установкам ГОСТа. Для исследования системы гемостаза использовались реактивы фирмы «Технология Стандарт» (Барнаул). Учитывая, что у людей и животных отмечаются выраженные сезонные колебания отдельных показателей системы свёртывания крови и фибринолиза [1, 14, 17, 26], мы все наши наблюдения провели в летние месяцы (июнь и июль). При этом были определены следующие показатели: время свёртывания крови и рекальцификации плазмы, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), каолиновое, протромбиновое и тромбиновое время, концентрация фибриногена, тотальный эуглобулиновый и Хагеман-зависимый фибринолиз. В отдельных сериях исследований определялась концентрация факторов XII, XI, VIII, IX и X на образцах дефицитной плазмы [4, 6, 10].

Данные о возрастных изменениях свёртываемости крови и фибринолиза приведены в **таблице 1**.

Результаты наблюдений оказались для нас неожиданными. Дело в том, что только что появившиеся на свет цыплята должны находиться в состоянии сильнейшего стресса. В самом деле, уже сам акт появления птенца на свет является стрессорной ситуацией. Более того, цыплята были помещены в корзину и перевезены в лаборатории автотранспортом. Всё это, с нашей точки зрения, должно было сказаться на состоянии свёртывающей системы крови и фибринолиза [5, 12, 18, 39].

Однако у цыплят, проживших в условиях ла-

Таблица 1

Состояние свёртывающей системы крови у кур разного возраста *(M±m)*

Изучаемые показатели	Цыплята (дни жизни)						Куры (годы жизни)	
	1	2	5	10	20	45	1	5-6
Время свертывания крови, сек	506,3±7,4	479,8±8,2	492±9,6	478,2±10,4	465,4±9,6	571,0±11,2	502±8,3	488,5±9,2
Время рекальцификации плазмы, сек	356,1±6,2	347,3±8,2	358,2±10,4	345±4,1	321,4±6,3	396,3±5,3	332,1±5,8	315,7±4,9
Каолиновое время, сек	237,4±7,1	234±6,9	253,3±6,3	251,4±7,8	232,5±4,6	269,9±12,3	229,2±5,3	214,3±4,1
% сокращения времени рекальцификации каолином	33	32	30	28	28	34	34	32
АЧТВ, сек			51,6±2,1	45,2±1,8	41,1±1,2	45,7±1,6	45,5±1,9	37,1±2,1
% сокращения времени рекальцификации каолин-цефалином			86	90	87,5		87	88
Протромбиновое время, сек (стандартный тромбопластин)	134,3±4,6	134,7±4,3	133±5,1	136,3±4,5	129,7±4,1	133,5±6,4	131,3±4,3	124,1±5,1
Фактор VIII, %	33,7±4,3		35,±3,2	34,1±2,7	35,2±2,1			36,4±5,2
Фактор IX, %	24,7±3,5		23,6±2,9	31,8±3,1	38,4±2,4			38,4±4,2
Фактор X, %	58,9±4,6		61,2±3,8	62,6±3,3	63,7±1,3			64,6±4,8
Фактор XI, %	0	0	0	11,3±1,2	14,1±1,3	14,8±1,1		15,6±3,2
Фактор XII, %	0	0	0	0	9,7±1,1	11,5±1,2		11,4±3,3
Тромбиновое время, сек	25,7±0,9	25,4±1,2	26,6±1,4	24,2±1,6	26,3±1,3	30,6±1,4	27,2±1,8	25,6±1,4
Фибриноген, г/л	12,8±0,8	12,5±1,4	12,1±1,2	13,2±1,1	12,6±1,2	11,2±1,1	13,2±1,6	14,9±1,5
Эуглобулиновый фибринолиз, мин	226,1±11,3	221,5±9,7	232±10,2	226±8,9	221,8±9,4	216,2±7,30	221,4±8,2	239,6±9,3
Скорость растворения 1 г фибрина, мин	17,4±1,2	17,8±1,4	19,9±1,6	17,3±1,1	17,1±1,8	18,1±1,4	16,7±,1,1	15,7±1,2
Хагеман-зависимый фибринолиз, мин	245,2 ± 10,6		238,0±9,2			204,8±8,1	212,6±9,4	207,3±8,7

боратории при искусственном освещении сутки, 5, 10 и 20 дней, показатели свёртывания крови и фибринолиза были приблизительно такими же, как и в первый день исследования. Исключение составляет лишь несколько сокращенное время свёртывания крови, рекальцификации плазмы и АЧТВ у 20-дневных цыплят по сравнению с птицами первых пяти дней жизни *($p<0,05$)*. По всей видимости, эти сдвиги связаны с появлением у птиц контактных факторов свёртывания крови.

У цыплят, проживших полтора месяца, по сравнению с птицами первых 20 дней жизни, время свёртывания крови, рекальцификации плазмы, каолиновое, протромбиновое и тромбиновое время оказались удлинёнными, а фибринолиз проявлял тенденцию к усилению. Нам трудно объяснить этот пик относительной гипокоагуляции. Не исключено, что в этом возрасте в организме цыплят происходят существенные гормональные перестройки. Наши наблюдения (неопубликованные данные) показывают, что к этому сроку в крови птиц увеличивается содержание гормонов щитовидной железы. Однако для окончательного решения данного вопроса требуется проведение дополнительных исследований.

У годовалых кур, по сравнению с цыплятами первых 20 дней жизни каких либо существенных отклонений в изучаемых показателях свёртывания крови нами не обнаружено. Исключение составляет лишь тенденция к сокращению времени рекальцификации. Следует, однако, заметить, что время рекальцификации является не стандартизированным тестом, а потому не может служить в отрыве от других показателей, характеризующих общую коагуляционную активность крови (АЧТВ, каолиновое время), надежным тестом, свидетельствующим о развитии гипер- или гипокоагуляции [4, 10]. Вместе с тем, время свёртывания крови, АЧТВ и каолиновое время у цыплят первых 20 дней жизни и у годовалых кур оказалось приблизительно одинаковым.

В то же время у годовалых кур, по сравнению с 45-дневными цыплятами, выявляется гиперкоагуляция, о чем свидетельствует сокращение времени свёртывания крови, рекальцификации плазмы, каолинового времени и АЧТВ *($p<0,05$)*.

Таблица 2

Коэффициенты тромбоопасности у кур различного возраста

Изучаемые показатели	Цыплята (дни жизни)						Куры (годы жизни)		
	1	2	5	10	20	45	1 год	5 лет	6-7 лет
K_1	2,23±0,2	2,17±0,16	2,12±0,21	2,11±0,3	2,1±0,2	2,84±0,15	2,28±0,1	2,0±0,1	2,06±0,12
K_2	1,59±0,1	1,56±0,1	1,59±0,13	1,52±0.16	1,4±0,12	1,97±0,11	1,5±0,12	1,23±0,1	1,4±0,14
K_3	1,04±0,08	1,1±0,1	1,20±0,2	1,12±0,12	1,04±0,12	1,24±0,1	1,0±0,08	0,86±0,07	0,92±0,03
K_4			0,26±0,03	0,2±0,02	0,18		0,19±0,02	0,17±0,08	

Примечание: K_1 — отношение времени свёртывания к времени лизиса сгустка; K_2 — отношение времени рекальцификации к времени лизиса сгустка; K_3 — отношение каолинового времени к времени лизиса сгустка; K_4 — отношение АЧТВ к времени лизиса сгустка.

Наиболее выраженные сдвиги в системе свёртывания крови наблюдаются у 5–6-летних кур. У них сокращается время свёртывания крови и рекальцификации плазмы, каолиновое время и АЧТВ *($p<0,05$)* не только по отношению к 45-дневным цыплятам, но и к годовалым курам. Кроме того, у кур в возрасте 5 лет повышается содержание фибриногена (данные не достоверны, но вероятны; *$p<0,2$*).

Следовательно, явная гиперкоагуляция, по отношению ко всем возрастным группам, выявляется лишь у 5-летних кур.

Мы хотим обратить внимание на то, что процент сокращения времени свёртывания плазмы у птиц разного возраста под воздействием каолина приблизительно одинаков и колеблется от 28 до 34%. Известно, что эта реакция обусловлена активацией контактных факторов — XII и XI [29, 42, 43]. Между тем, у однодневных и пятидневных цыплят факторы XI и XII отсутствуют. У 10-дневных цыплят в крови фактор XI содержится, хотя его концентрация к этому сроку жизни в 9 раз меньше, чем у человека. На 20 сутки уровень фактора XI достигает цифр, характерных для взрослых и старых кур. Следовательно, фактор XI появляется у цыплят между 5 и 10 днём жизни.

Фактор XII впервые обнаружен нами лишь у 20-дневных цыплят. Его величина в этом возрасте составляет в среднем около 10% от уровня взрослых людей. В дальнейшем с возрастом концентрация факторов XI и XII практически не меняется.

Но если у цыплят первых дней жизни факторы XI и XII отсутствуют, то почему под воздействием каолина наблюдается сокращение времени рекальцификации?

Мы считаем, что на поставленный вопрос следует ответить следующим образом.

По всей видимости, у цыплят первых дней жизни имеются контактные факторы. Вполне возможно, что их концентрация настолько мала, что не выявляется с помощью используемых нами методик. Не исключено, что эти факторы у цыплят первых дней жизни отличаются значительной видовой специфичностью, благодаря чему их действие не проявляется на дефицитной плазме человека. В процессе старения кур эти факторы «дозревают», теряют свою специфичность и проявляют свою активность на плазме человека, дефицитной по факторам XI и XII. В то же время «недозревшие» факторы не принимают участия в Хагеман-зависимом фибринолизе, ибо время лизиса сгустка при активации эуглобулиновой фракции каолином у цыплят первых дней жизни практически не изменяется. С появлением в крови цыплят контактных факторов время лизиса эуглобулиновой фракции плазмы кур под воздействием каолина практически не изменяется, и лишь у старых кур оно слегка сокращается *($p<0,05$)*.

Полученные нами данные лишний раз свидетельствуют о том, что для определения концентрации плазменных факторов XII и XI может быть использована лишь плазма цыплят, только что появившихся на свет.

В плазме однодневных цыплят содержание факторов VIII, IX и X по отношению к человеку значительно снижено. Особенно у них низка концентрация фактора IX. У цыплят, проживших 5 дней, уровень плазменных факторов оказался таким же, как и в первые сутки. В дальнейшем концентрация факторов VIII и X оставалась стабильной на протяжении всей жизни птиц, тогда как уровень IX фактора, начиная с 10 дня жизни цыплят, постепенно нарастал и к 20 дню достигал цифр, характерных для молодых и старых кур.

Из представленных данных следует, что концентрация плазменных факторов VIII, IX и X, если она не снижается до критической величины, не играет существенной роли в скорости образования фибринового сгустка. Несмотря на разницу в содержании указанных плазменных факторов у кур и людей, время свёртывания крови у тех и других осуществляется в одни и те же сроки.

В наших экспериментах у птиц независимо от

возраста время рекальцификации плазмы под воздействием каолин-кефалина (АЧТВ) сокращалось на 87–88%. Эти факты лишний раз говорят о том, что у кур, как и у млекопитающих, внутренний механизм свёртывания крови играет далеко не последнюю роль.

У цыплят и зрелых кур мы не обнаружили существенных колебаний фибринолитической активности и скорости растворения фибринового сгустка. Всё это свидетельствует о чрезвычайной стабильности фибринолиза у птиц разного возраста.

Следует обратить внимание на видовую специфичность отдельных факторов свёртывания крови у птиц [8, 9, 13, 24]. Так, у цыплят значительно удлинено протромбиновое (у человека в среднем 14 сек, а у кур 135 сек) и тромбиновое время (25–30 сек с тромбином, свёртывающим плазму человека за 15 сек), определяемые со стандартными тромбопластином и тромбином. Более того, с помощью дефицитной плазмы человека нам не удалось обнаружить у кур факторы V и VII.

Мы решили выяснить, насколько сбалансированы общая коагуляционная активность крови и фибринолиз у цыплят и старых кур. С этой целью мы высчитали четыре коэффициента тромбоопасности, характеризующие отношение времени свёртывания крови, рекальцификации плазмы, каолинового времени и АЧТВ к общей фибринолитической активности крови. При этом все показатели принимались за условные единицы (**табл. 2**). Чем ниже коэффициент, тем больше опасность развития тромбоэмболических заболеваний [11].

Как видно из представленных данных, у 45-дневных цыплят самые высокие коэффициенты, что свидетельствует о наименьшей опасности возникновения тромбозов. В то же время у годовалых, 5-летних и старых кур эти коэффициенты самые низкие и, следовательно, опасность возникновения тромбоэмболических осложнений, а также развития ДВС при стрессорных ситуациях и заболеваниях более велика, чем у цыплят. Аналогичная закономерность, как показывают наши исследования, наблюдается также у людей (неопубликованные данные). Между тем, у кур, по сравнению с человеком, опасность возникновения тромбоэмболических состояний менее велика, что обусловлено стабильностью фибринолитической активности крови.

Все приведенные сведения говорят о том, что у кур, по сравнению с человеком и млекопитающими, имеются существенные отличия в состоянии свёртывающей системы крови и фибринолиза. Они сводятся к тому, что у цыплят первых дней существования отсутствуют факторы XII и XI, и их концентрация остаётся сниженной на протяжении всего срока жизни птиц. Уровень факторов VIII, IX и X у цыплят и зрелых кур по сравнению с человеком значительно снижен (в 1,5–3 раза). Вместе с тем, эти особенности не сказываются существенным образом на общей коагуляционной активности крови кур.

Особо следует отметить, что у цыплят фактор XI появляется между 5 и 10 днями жизни, тогда как фактор XII ближе к 20 дню. Нам кажется, что подобная реакция не только оправданна, но и вполне целесообразна. Известно, что фактор XI способен, как минимум, активироваться тремя путями: активированным фактором Хагемана, фактором IXa и тромбином [2, 7, 21, 23, 27, 28, 36].

В настоящее время участие фактора Хагемана в процессе гемостаза подвергается сомнению [7, 16, 20, 31, 38]. Проведенные нами наблюдения также позволяют считать, что внутренний механизм свёртывания крови может успешно осуществляться и без фактора XII. В то же время известно, что фактор XIIa способен активировать калликреин и фактор XI, переводя последний в фактор XIa. Под воздействием фактора XIa происходит активация IX фактора и образование теназного комплекса. Вместе с тем, после активации фактора XI фактор XIIa теряет сродство к поверхности, что предотвращает дальнейшее его участие в коагуляции [40].

Однако даже в отсутствие кофакторов тромбин активирует фактор XI со скоростью, на порядок превышающей скорость стимуляции этого профермента под действием фактора XIIa. В присутствии отрицательно заряженных поверхностей (а такими свойствами обладают активированные тромбоциты, микровезикулы кровяных пластинок и различных клеток, травмированные ткани) скорость активации фактора XI возрастает в 1000 раз, что обусловлено наличием аутоактивации фактором XIa [19]. Следовательно, стимуляция фактора XI может происходить и в отсутствие фактора контакта. Появление же к 20 дню жизни цыплят фактора XII лишь слегка усиливает эту реакцию. Можно считать, что фактор Хагемана не только у птиц, но и у человека в активации РТА играет второстепенную роль, и лишь дополнительно обеспечивает надежность внутреннего пути образования протромбиназы.

Но тогда возникает вопрос, для чего же вообще требуется фактор XII, содержащийся в крови человека и всех без исключения млекопитающих?

Известно, что отсутствие фактора XII у человека редко приводит к возникновению кровотечений, хотя время свёртывания крови при этом удлиняется. Даже при тяжелых оперативных вмешательствах

у таких пациентов не возникает повышенной кровоточивости. Более того, люди, у которых отсутствует фактор контакта, нередко страдают тромбозами [2, 3, 7, 29, 38].

Мы считаем, что фактор Хагемана у человека необходим, в основном, для осуществления фибринолиза, стимуляции калликреин-кининовой системы и регуляции тонуса сосудов, ибо в процессе активации фактора XII в конечном итоге образуется брадикинин, являющийся мощным дилататором. Аналогичного взгляда придерживаются и другие авторы [21, 35]. Не исключено, что у птиц назначение фактора Хагемана сводится в конечном итоге к образованию брадикинина и регуляции тонуса сосудов в месте травмы.

В то же время при недостаточности фактора XI у людей возникает гемофилия С, которая протекает более мягко, чем гемофилии А и В, и не сопровождается гемоартрозами и кровоподтёками. Сказанное объясняется тем, что фактор IX может быть активирован тромбином, фактором X, возникающим по внешнему механизму образования протромбиназы, а также аутокаталитически [19, 21, 23, 31, 33]. Мы считаем, что у человека фактор XI необходим для образования теназного комплекса (большая концентрация фактора IXa возникает лишь после появления фактора XIa) и осуществления хагеманзависимого фибринолиза, отсутствующего у кур.

Низкая концентрация факторов VIII, IX, X у кур не приводит к расстройству общей коагуляционной активности крови. Все это говорит о том, что факторы VIII, IX, X у людей и млекопитающих находятся в избытке, что обеспечивает чрезвычайную надежность системы гемостаза.

Наконец, у кур в возрасте 5 лет и старше развивается гиперкоагуляция, но остаётся стабильной фибринолитическая активность крови, благодаря чему у них в меньшей степени, чем у человека, возникают тромбоопасные ситуации.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Балуда В.П., Исабаева В.А., Пономарёва Т.А. Биологические ритмы системы гемостаза человека. // Фрунзе, Илим. — 1978. — 200 с.*
2. *Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. // М., Медицина. — 1988. — 528 с.*
3. *Баркаган З.С. Введение в клиническую гемостазиологию. // М., Ньюдиамед-АО. — 1998. — 46 с.*
4. *Баркаган З.С., Момот А.П. Основы нарушений диагностики гемостаза. // М. Ньюдиамед АО. — 1999. — 220 с.*
5. *Бышевский А.Ш., Кожевников В.Н. Свёртываемость крови при реакциях напряжения. // Свердловск. Среднеуральское книжное издательство. — 1986. — 170 с.*
6. *Гемостаз. / Ред. Петрищева Н.Н., Папаян Л.П. — СПб. — 1999. — 118 с.*
7. *Зубаиров Д.А. Молекулярные механизмы свёртывания крови и тромбообразования. Казань. — М., ФЭН. — 2000. — 360 с.*
8. *Зубаиров Д.А., Попова Л.Г. Контактная фаза свёртывания крови у птиц (кур, уток, голубей) / В сборнике «Современные методы исследования в клинике и эксперименте. Казань. — 1969. — С. 48-50.*
9. *Зубаиров Д.А., Попова Л.Г., Ягудин К.Ф. О роли фактора Хагемана в регуляции свёртывания крови // Физиологический журнал СССР. — 1972. — № 11. — С. 51-55.*
10. *Козинец Г.И., Макаров В.А. Исследование системы крови в клинической практике. // М., Триада Х. — 1998. — 598 с.*
11. *Кузник Б.И., Будажабон Г.Б., Даренская С.Д., Лиханов И.Д. Влияние тималина на иммунитет и гемостаз у больных с абсцессом лёгких. // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2002. — № 3. — С. 41-49.*
12. *Кузник Б.И., Васильев Н.В., Цыбиков Н.Н. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма. // М., Медицина. — 1989. — 310 с.*
13. *Кузник Б.И., Ельчанинова Т.И., Корнеева Л.А. и др. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз и система свёртывания крови у человека и различных животных / В сборнике «Вопросы нервно-гуморальной регуляции процесса свёртывания крови в условиях нормы и патологии» (труды Всесоюзного симпозиума). Чита. — 1971. — С. 130-143.*
14. *Кузник Б.И., Патеюк А.В. Особенности свёртывания крови и фибринолиза у кур // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2003. — № 3. — С. 28-32.*
15. *Кузник Б.И., Скипетров В.П. Форменные элементы крови, сосудистая стенка, гемостаз и тромбоз. // М. Медицина. — 1974. — 273 с.*
16. *Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилические состояния в акушерской клинике. // М. — 2001. — 704 с.*
17. *Мельникова С.Л., Мельников В.В. Изменение показателей тромбоэластограммы в разные фазы околомесячных ритмов. // Физиология человека. — 1994. — Т. 20. — С. 171-173.*
18. *Обыденко В.И. Влияние вилона на иммунитет, гемостаз и регенерацию кожи после термической травмы на фоне иммобилизационного стресса. // Автореф. дисс.… канд. мед. наук. Чита. — 2003. — 22 с.*
19. *Офозу Ф.А. Тромбоциты как модель регуляции свёртывания крови на клеточных мембранах. // Биохимия. — 2002. — № 3. — С. 56-65.*
20. *Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. // М. — 1999. — 463 с.*
21. *Папаян Л.П. Современные представления о механизме регуляции свёртывания крови. // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2003. — № 2. — С.11-17.*
22. *Попова В.Е. Свёртываемость крови и активность тромбоцитарных факторов у человека и некоторых животных. // Автореф. дисс.…канд. мед. наук. — Иркутск. — 1974. — 20 с.*

23. Струкова С.М. Современные представления о механизмах свёртывания крови // Тромбы, кровоточивость и болезни сосудов. — 2002. — № 2. — С. 21-27.

24. Чирейкина Ю.В. Тканевые факторы свёртывания крови в стенке различных животных. / В сборнике «Некоторые вопросы экспериментальной и клинической медицины». Чита. — 1964. — С. 112-114.

25. Ягудин К.Ф. Особенности регуляции свёртывания крови у голубей. // Автореф. дисс…. канд. мед. наук. Казань. — 1975. — 22 с.

26. Якимова Е.А., Скипетров В.П., Голышенков С.П. Сезонная динамика показателей гемокоагуляции мужчин и женщин. // Вопросы медико-биологических наук. Саранск. — 2001. — Вып. 6. — С. 35-42.

27. Ataullakhanov F.I., Guria G.T., Sarbash V.I., Volkova R.I. Spatiotemporal dynamics of clotting and pattern formation in human plasma // Biochim. Biophys. Acta. — 1998. — N 1425. — P. 453-468.

28. Baglia F.A., Walsh P.N. Thrombin-mediated feedback activation of factor XI on the activated platelet surface is preferred over contact activation by factor XIIa or factor XIa // J. Biol. Chem. -2000. — N 275. — P. 20514-20519.

29. Bloom A.L. Physiology of blood coagulation // Haemostasis. — 1990. — V. 20, (suppl. 1). — P. 14-29.

30. Butenas S., Mann K.G. Blood coagulation // Biochemistry (Moscow). — 2002. — № 1. — P. 3-12.

31. Colman R.W. Biologic Activities of the Contact Factors in vivo // J. Thromb. Haemost. — 1999. — V. 82. — P. 1568-1577.

32. Doerr J.A., Hamilton P.B. New evidence for intrinsic blood coagulation in chickens. // Poult Sci. — 1981. — № 1. — P. 237-242.

33. Frank J., Weiser H., Biesalsky H.K. Interaction of vitamins E and K // Int. Vitam. Nutr. Res. — 1997. — № 4. — P. 242-247.

34. Frost C.L., Naude R.J., Oelofsen W. Comparative blood coagulation studies in the ostrich // Immunopharmacology. — 1999. — № 1. — P. 75-81.

35. Latacha M.P., Schaiff W.T., Eisenberg P.R., Abendschein D.R. Factor XII-dependent increases in thrombin activity induce carboxypeptidase-mediated attenuation of pharmacological fibrinolysis // J. of Thromb. and Haemost. — 2002. — V. 2. — P. 128-134.

36. Oliver J.A., Monroe D.M., Roberts H.R., Hoffman M. Thrombin activates factor XI on activated platelets in the absence of factor XII // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 1999. — V. 19. — P. 170-177.

37. Pascuzzi Ch.A., Thompson J.H., Spittel J.A. Simplisted laboratory detection of deficiency in Hageman factor // Amer. J Clin. Pathol. — 1961. — № 3. — P. 288-292.

38. Schmaier A.H. Contact activation: a revision // Thromb. Haemost. — 1997. — V. 78., N 1. — P. 101-107.

39. Selie H. Trombohemorrhagie phenomena. // Springfild. Illinois. — 1966. — 520 p.

40. Siess W. Molekular Mehanisms of platelet activation // Phisiol. Rev. — 1989. — V. 69. — P. 58-177.

41. Soulier J.P., Prou-Wartelle G. New data of Hageman factor and plasma thromboplastin antecedent // Brit. J. Haematol. — 1960. — № 1. — P.88-93.

42. Soulier J.P., Prou-Wartelle G., Menache D. Caracters differentiale des facteurs Hageman et PTA // Rev. Franc. Etude olin et biol. — 1958. — № 3. — P. 263-270.

43. Soulier J.P., Prou-Wartelle G., Menache D. Hageman trait and PTA. The role of contact of blood with glass // Brit. J. Haematol. — 1959. — № 1. — P. 121-127.

АНТИТРОМБОГЕННАЯ АКТИВНОСТЬ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

В.Ф. Киричук, Н.В. Болотова, Н.В. Николаева

Кафедра нормальной физиологии, кафедра пропедевтики детских болезней Саратовского государственного медицинского университета

ANTITROMBOGENIC ACTIVITY OF VESSELS WALL IN CHILDREN WITH DIABETES MELLITUS

V.F. Kirichuk, N.V. Bolotova, N.V. Nikolaeva

Normal Physiology Department and Department of Propedeutics of pediatric diseases of Saratov State Medical University

Article is devoted to investigation of general antitrombogenic (antiagregating, anticoagulating, antifibrinolytic) activity of vessels in children with diabetes mellitus.

Key words: *diabetes mellitus — antitrombogenic activity — antiagregating activity — anticoagulating activity — antifibrinolytic activity*

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы отмечается значительный рост заболеваемости сахарным диабетом, как у взрослых, так и в детском возрасте [1, 5–7]. Высокая частота развития осложнений сахарного диабета приводит к ранней инвалидизации и смертности, что требует постоянного поиска путей профилактики и оптимизации тактики их лечения. Однако патогенез

диабетических ангиопатий в силу сложности, многофакторности и гетерогенности патологического процесса остаётся во многом недостаточно изученным и не до конца выясненным. Современные представления о механизмах развития диабетических ангиопатий основываются на признании важного значения изменений структуры и функции эндотелия микрососудов, нарушения функционального состояния тромбоцитов и системы фибринолиза, избыточной продукции свободных радикалов [3, 7, 12, 13]. Изучение системы гемостаза, в том числе антитромбогенной активности эндотелия сосудистой стенки, является необходимым для более полного понимания механизмов развития микроангиопатий при сахарном диабете с целью оптимизации лечения больных [8, 9]. В связи с этим целью настоящей работы является изучение изменений тромборезистентности сосудистой стенки у детей с различной длительностью сахарного диабета.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 102 ребёнка (42 мальчика и 60 девочек) в возрасте 2–16 лет с сахарным диабетом. Всех детей разделили на 3 группы: 17 пациентов имели стаж диабета до 1 года, 50 — от 1 до 5 лет, 35 — более 5 лет. Группу контроля составили 30 практически здоровых детей.

Всем больным проводился стандартный комплекс клинико-лабораторного обследования, необходимого для выявления осложнений и оценки степени компенсации углеводного обмена. У 62 детей были определены показатели тромборезистентности сосудистой стенки. Для изучения антитромбогенной (антиагрегационной, антикоагулянтной, фибринолитической) активности эндотелия стенки сосудов использовалась «манжеточная» проба, предложенная *В.П. Балудой и соавт.* [6], основанная на создании кратковременной (5 мин.) локальной ишемии путём наложения манжеты сфигмоманометра на плечо пациента и созданием в ней давления, превышающего систолическое давление на 10 мм рт.ст. При этом из эндотелия сосудов высвобождаются и поступают в кровь простациклин и другие естественные антиагреганты, антитромбин III (АТ III) и тканевой активатор плазминогена (ТАП). Определение содержания или активности этих факторов в крови, взятой до и после «манжеточной» пробы, позволяет судить о состоянии антиагрегационной (ААЛСС), антикоагулянтной (АКАСС), фибринолитической (ФАСС) активности сосудистой стенки [2]. Агрегацию тромбоцитов определяли методом светорассеяния и изменения средних размеров тромбоцитарных агрегатов [4], а также путём определения внутрисосудистой агрегации тромбоцитов *in vitro* с помощью лазерного анализатора агрегации «230LA BIOLA» НПФ «Биола» (Россия). Антикоагулянтную [10] и фибринолитическую [11] активность определяли с помощью реактивов фирмы «Технология-Стандарт» (Барнаул, Россия): АТ III–теста и фибринолиз-теста. Вычислялись индексы ААЛСС, АКАСС и ФАСС [2].

Статистическую обработку данных проводили методами вариационной статистики: t-тест для определения различия двух групп с «нормальным» распределением признака и критерий Манна-Уитни для групп с асимметричными данными. Корреляционный анализ выполняли по методу Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе ААЛСС у детей со стажем сахарного диабета до 1 года (**табл. 1**) отмечено её значительное статистически достоверное *(p<0,001)* снижение по сравнению с аналогичным показателем у детей из группы контроля, что может свидетельствовать об уменьшении синтеза и секреции клетками эндотелия веществ с антиагрегантной активностью (простациклин, оксид азота, эндотелины и другие естественные антиагреганты). Индекс АКАСС у пациентов этой группы также достоверно ниже *(p<0,001)*, чем аналогичный показатель в группе контроля, что обусловлено снижением способности эндотелиальных клеток синтезировать и выделять в кровь АТ III в ответ на вызванную ишемию. Выявлено также статистически достоверное снижение индекса ФАСС у пациентов этой группы по сравнению с группой контроля *(p<0,001)*, что свидетельствует о снижении способности эндотелия синтезировать и выделять в кровоток ТАП.

У детей с длительностью сахарного диабета 1–5 лет при анализе ААЛСС отмечено значительное её снижение *(p<0,001)* по сравнению с данными контрольной группы (см. **табл. 1**), что может свидетельствовать об уменьшении синтеза эндотелиальными клетками веществ с антиагрегационной активностью и снижении их поступления в кровоток. Индекс АКАСС у пациентов этой группы достоверно ниже, чем в контрольной группе *(p<0,001)*, что является показателем снижения способности эндотелия синтезировать и выделять в кровоток АТ III. Выявлено также статистически достоверное *(p<0,001)* значительное снижение индекса ФАСС у детей этой группы (до 0,91±0,05 усл.ед.) по сравнению с данными контрольной группы (1,6±0,06 усл.ед.), что отражает сниженную способность эндотелиальных клеток синтезировать ТАП, истощение его резервов в

Таблица 1

Показатели антитромбогенной активности сосудистой стенки у детей с сахарным диабетом *(M±σ)*

Показатели	Длительность сахарного диабета			Контроль, *n=30*
	до 1 года, *n=17*	1-5 лет, *n=22*	более 5 лет, *n=23*	
Индекс ААЛСС (усл.ед.)	1,06±0,05*	1,05±0,06*	1,03±0,03*	1,6±0,1
Индекс АКАСС (усл.ед.)	1,02±0,01*	1,02±0,01*	1,03±0,01*	1,08±0,001
Индекс ФАСС (усл.ед.)	1,09±0,07*	0,91±0,05*	0,75±0,03*^	1,6±0,06

*Примечание: * — достоверность между группой контроля и детьми с сахарным диабетом (p<0,001);*
^ — достоверность между пациентами с длительностью сахарного диабета 1-5 лет и более 5 лет (p<0,01).

клетках сосудистого эндотелия и отсутствие секреции в кровоток.

Необходимо отметить, что у пациентов с длительностью сахарного диабета более 5 лет ААЛСС (см. **табл. 1**) также значительно снижена по сравнению с данными контрольной группы *(p<0,001)*, что может быть обусловлено не только падением синтеза и секреции эндотелием в кровоток естественных антиагрегантов, но и нарушением соотношения между содержанием в крови простациклина и тромбоксана А2. АКАСС у детей со стажем сахарного диабета более 5 лет также статистически достоверно ниже *(p<0,001)*, чем в группе контроля. Отмечено достоверное снижение и ФАСС у этих детей (до 0,75±0,03 усл.ед.) не только по сравнению с группой контроля *(p<0,001)*, но и данными в группе больных с длительностью заболевания сахарным диабетом до 1 года *(p<0,01)*, что обусловлено более выраженным снижением способности эндотелиальных клеток не только синтезировать ТАП, уменьшением его резервов в эндотелиоцитах, но и отсутствием выделения в кровоток.

Проведённый корреляционный анализ показал, что у детей с длительностью сахарного диабета до 1 года выявлена положительная умеренной силы взаимосвязь между показателями ААЛСС и АКАСС *(r=0,41, p<0,05)*, активностью АТ III и ААЛСС *(r=0,45, p<0,05)*, между активностью АТ III и АКАСС *(r=0,60, p<0,05)*, активностью АТ III и ФАСС *(r=0,44, p<0,05)*, что свидетельствует об одновременном нарушении способности эндотелиальных клеток к синтезу АТ III, простациклина, оксида азота и других естественных антиагрегантов, ТАП уже в дебюте сахарного диабета. Установлена сильная положительная взаимосвязь между показателями ААЛСС и ФАСС у больных сахарным диабетом со стажем заболевания 1–5 лет *(r=0,74, p<0,01)*. У пациентов с длительностью заболевания сахарным диабетом более 5 лет выявлена умеренная зависимость между показателями ААЛСС и ФАСС *(r=0,54, p< 0,01)*, ААЛСС и АКАСС *(r=0,45, p<0,01)*, что также свидетельствует о нарушенной способности эндотелия сосудов синтезировать и секретировать в кровоток АТ III, естественные антиагреганты, ТАП. В то же время выявлена отрицательная, умеренной силы взаимосвязь всех компонентов тромборезистентности стенки сосудов (ААЛСС, АКАСС, ФАСС) с длительностью сахарного диабета *(r= −0,47, p<0,05)*.

При изучении индивидуальных особенностей антитромбогенной активности сосудистой стенки у детей с сахарным диабетом установлено увеличение процента её нарушений при возрастании стажа заболевания: у детей в длительностью диабета до 1 года он составил 64,7% *(p<0,01)*, у детей со стажем диабета 1–5 лет — 82,6% *(p<0,01)*, у детей с длительностью диабета более 5 лет — 91,3% *(p<0,01)*. У пациентов со стажем сахарного диабета до 1 года встречаются преимущественно нарушения одного или двух компонентов антитромбогенной активности стенки сосудов, нарушения всех компонентов — только у 5,9%. У детей с длительностью заболевания от 1 до 5 лет чаще встречаются нарушения двух компонентов антитромбогенной активности сосудистой стенки, всех компонентов — у 13,6%. У детей со стажем сахарного диабета более 5 лет также чаще встречаются нарушения двух компонентов антитромбогенной активности стенки сосудов, а нарушения трёх компонентов уже у 21,7% больных (различия достоверны по сравнению с показателями у детей с длительностью заболевания сахарным диабетом до 1 года, *p<0,05*).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о том, что у детей с сахарным диабетом угнетена антитромбогенная активность сосудистой стенки: антиагрегационная, антикоагулянтная и фибринолитическая.

При длительности сахарного диабета до 1 года отмечается достоверное *(p<0,001)* снижение ААЛСС, АКАСС и ФАСС по сравнению с данными группы контроля. У детей с длительностью сахарного диабета от 1 до 5 лет имеется более выраженное достоверное *(p<0,001)* снижение ААЛСС, АКАСС и ФАСС, а у пациентов со стажем диабета более 5 лет отмечено значительное достоверное *(p<0,001)* снижение

тромборезистентности стенки сосудов по сравнению с контрольной группой.

Проведённый корреляционный анализ выявил взаимосвязи между различными компонентами тромборезистентности сосудистой стенки, усиливающиеся по мере длительности сахарного диабета, что свидетельствует об одновременном нарушении способности эндотелиальных клеток к синтезу АТ III, простациклина, оксида азота и других естественных антиагрегантов, ТАП.

Анализ индивидуальных особенностей антитромбогенной активности сосудистой стенки у детей с сахарным диабетом показал, что при длительности сахарного диабета до 1 года нарушены один или два её компонента, от 1 до 5 лет чаще встречаются нарушения двух компонентов, более 5 лет — двух или трёх компонентов.

Таким образом, степень выраженности нарушений тромборезистентности сосудистой стенки у детей с сахарным диабетом достоверно коррелирует с длительностью заболевания. Длительное течение заболевания с глубоким нарушением метаболических процессов приводит, очевидно, к истощению резерва клеток сосудистого эндотелия, что требует своевременной медикаментозной коррекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Балаболкин М.И. Сахарный диабет. / М., Медицина. — 1994. — 384 с.*
2. *Балуда В.П., Деянов И.И., Балуда М.В., Киричук В.Ф. и соавт. Профилактика тромбозов. // Саратов. Изд.-во Саратовского университета. — 1992. — 176 с.*
3. *Бышевский А.Ш., Галян С.Л., Дементьева И.А., Нелаева А.А. и соавт. Тромбоциты. // Тюмень., ТГМА. — 1996. — 250 с.*
4. *Габбасов З.А., Попов Е.Г. Гаврилов И.Ю. и соавт. Новые высокочувствительные методы анализа агрегации тромбоцитов. // Лаб. дело. — 1989. — № 10. — с.15-18.*
5. *Дедов И.И., Фадеев В.В. Введение в диабетологию (Руководство для врачей). // М., «Берег». — 1988. — 200 с.*
6. *Ефимов А.С. Диабетические ангиопатии. // М., Медицина. — 1989. — 228 с.*
7. *Касаткина Э.П., Одуд Е.А., Сивоус Г.И., Сичинава И.Г. Современные подходы к лечению специфических осложнений сахарного диабета у детей и подростков. // Клин. диабетология. — 1999. — № 2. — с.16-20.*
8. *Киричук В.Ф., Солун М.Н., Дихт Н.И., Цыпкин Ю.И. Влияние гелий-неонового лазерного излучения на состояние гемостаза и антитромбогенную активность сосудистой стенки у больных с диабетической ангиопатией нижних конечностей. // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2002.- № 1.- с.17-22.*
9. *Лютова Л.В., Алексеева Р.И., Карабасова М.А. и соавт. Состояние систем гемокоагуляции и фибринолиза у больных сахарным диабетом 2 типа. // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2002. — № 2.- с.66-69.*
10. *Abildgaart O. Biological action and clinical significance of antitrombin III. // Haematologia. — 1984. — vol. 17. — p. 77-79.*
11. *Kowalski E., Kopec M., Niewiarowski S. An evalution of the euglobulin method for the determination of fibrinolisis. // J. Clin. Path. — 1959. — № 12. — p. 215-219.*
12. *Strocci G. Препарат Весел Дуэ Ф в лечении диабетической нефропатии: обзор многоцентровых клинических исследований в Европе. // Материалы конференции «Роль гликозаминогликанов (ГАГ) в лечении сосудистых осложнений сахарного диабета». / СПб. — 1996. — с.7-8.*
13. *Wolff S.P. Diabetes mellitus and free radicals. Free radicals, transition metals and oxidative stress in the aetiology of diabetes mellitus and complications. // Br. Med. Bull. — 1993. — vol. 49. — p. 642 — 652.*

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

В.Ф. Киричук, А.П. Ребров, С.И. Россошанская

Саратовский государственный медицинский университет, кафедра нормальной физиологии человека, кафедра госпитальной терапии лечебного факультета

FUNCTIONAL ERYTHROCYTE ACTIVITY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

V.F. Kirichuk, A.P. Rebrov, S.I. Rossoshanskaya

Chairs of Normal Human Physiology and of Hospital Therapy, State Medical University, Saratov

Aim. To study of functional erythrocyte activity of patients with chronic heart failure. Materials and method. 143 patients with various grades of chronic heart failure and 30 controls were examined. The analysis of rheological blood properties and lectin-induced thrombocyte aggregation was realized with using of rheological blood analyser. Results. Disorders of rheological blood properties — increasing of blood viscosity, thrombocyte aggregation and decreasing of erythrocyte deformability were discovered at the patients with chronic heart failure. The biggest indices of the blood viscosity were marked the patient with chronic heart failure III and IV grades, and the same categories of patients have a high erythrocyte aggre-

gation activity and a low ability for deformability. The differences in the carbohydrate structure of the receptor determinant of the erythrocyte membrane were revealed at the patient with chronic heart failure. Conclusions. The changes of carbohydrate structure of the components on the erythrocyte membrane which could be able to increase of erythrocyte aggregation, to break of rheological blood properties and to make worse of microcirculation processes were marked the patients with chronic heart failure.

Key words: *chronic heart failure — aggregation — erythrocytes — lectins*

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время общепризнанно влияние реологических свойств крови на состояние микроциркуляции [2, 7, 9]. Считается, что реологические свойства в норме и при патологии зависят от функционального состояния эритроцитарной мембраны и состава плазмы крови, определяющих вязкость крови и плазмы, деформационные и агрегационные свойства эритроцитов [4, 7, 9]. На сегодняшний день в литературе существует не так много работ, посвященных структурно-функциональным изменениям мембран эритроцитов у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) [1, 11]. Взаимодействие лектинов с клеточными мембранами позволяет использовать их при исследованиях структуры и функции мембраны [3, 5]. Современные исследования рецепторов лектинов в эритроцитах выявили весьма сложный спектр рецепторных гликопротеинов [3, 12]. Связывание лектинов с мембраной эритроцитов оказывает различный эффект на ее структуру и стабильность в зависимости от типа лектина и его концентрации [3, 13].

Целью настоящей работы явилось изучение реологических свойств крови, изменений в составе углеводных детерминант рецепторов мембран эритроцитов в процессе их агрегации у больных с различными функциональными классами (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН), осложнившей течение ИБС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 143 больных с различными ФК ХСН по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA), осложнившей течение ИБС (98 мужчин и 45 женщин), средний возраст которых составил 63,1±0,7 года. ХСН I ФК была у 30 больных, II ФК — у 40, III ФК — у 32, IV ФК — у 41. Диагноз ИБС, осложненной ХСН ставился на основании опроса больных, физикального обследования, данных ЭКГ в 12 общепринятых отведениях, эхокардиографии (ЭХО-КГ), дистанции 6-минутной ходьбы. В исследование не включали больных с обострением ИБС (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда), сахарным диабетом, острыми воспалительными заболеваниями, тяжелой сопутствующей патологией (онкологические заболевания, хроническая почечная недостаточность и др.). В качестве контроля обследовано 30 практически здоровых человек, средний возраст которых составил 52,3±1,6 года.

Кровь для исследования брали натощак из локтевой вены у больных с ХСН и здоровых добровольцев, используя в качестве антикоагулянта 3,8% раствор цитрата натрия в соотношении кровь:антикоагулянт 9:1. Исследования реологических свойств крови проводили с использованием анализатора крови реологического АКР-2 [6]. Измерение вязкости крови проводили при скоростях сдвига 200, 100 и 20 $с^{-1}$. Для исключения влияния гематокрита проводили измерение вязкости крови с фиксированным гематокритом (гематокрит 40%). Индекс агрегации эритроцитов (ИАЭ) в условных единицах (усл. ед.) получали, разделив величину вязкости крови, измеренной при 20 $с^{-1}$, на величину вязкости крови, измеренной при 100 $с^{-1}$. Индекс деформируемости эритроцитов (ИДЭ) (в усл.ед.) получали, разделив величину вязкости крови, измеренной при 100 $с^{-1}$ на величину вязкости крови при 200 $с^{-1}$. В качестве индукторов агрегации эритроцитов использовали лектины: фитогемагглютинин-Р (PHA-P), лектин зародыша пшеницы (WGA), конканавалин А (ConA). При исследовании агрегации к 800 мкл крови после минутного термостатирования при 37°С добавляли PHA-P, WGA, ConA по 25 мкл в концентрации 32 мкг/мл [3]. Разделив величину вязкости крови, индуцированной лектином при 20 $с^{-1}$, на величину вязкости крови, измеренной при 100 $с^{-1}$, индуцированной лектином получали ИАЭ, характеризующий процесс агрегации эритроцитов, индуцированной конкретным лектином.

Статистическую обработку материала проводили с помощью пакета программ MEDSTAT. Использовали параметрические критерии. Значимыми считали различия при $p<0,05$.

Работа выполнена в соответствии с Ярославским соглашением 2003 [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В **таблице 1** представлены показатели вязкости крови, агрегации и деформируемости эритроцитов у больных с различными ФК ХСН и группы контроля. Выявлено достоверное повышение вязкости

Таблица 1

Показатели реологических свойств крови у больных с ХСН *(M±m)*

Показатели	Функциональный класс ХСН				Группа контроля *(n=30)*
	I *(n=30)*	II *(n=40)*	III *(n=32)*	IV *(n=41)*	
Вязкость крови (мПа·с) при 20 $с^{-1}$	5,68±0,11 $p_1<0,05$	5,77±0,12 $p_1<0,01$ $p_2>0,05$	6,49±0,15 $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$	6,97±0,14 $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_4<0,05$	5,37±0,07
Вязкость крови (мПа·с) при 100 $с^{-1}$	4,19±0,09 $p_1>0,05$	4,18±0,12 $p_1>0,05$ $p_2>0,05$	4,29±0,11 $p_1<0,05$ $p_2>0,05$ $p_3>0,05$	4,39±0,08 $p_1<0,001$ $p_2>0,05$ $p_3>0,05$ $p_4>0,05$	4,03±0,05
Вязкость крови (мПа·с) при 200 $с^{-1}$	3,73±0,07 $p_1>0,05$	3,74±0,11 $p_1>0,05$ $p_2>0,05$	4,09±0,04 $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$	4,29±0,08 $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_4<0,05$	3,50±0,11
ИАЭ (усл.ед.)	1,32±0,01 $p_1>0,05$	1,38±0,02 $p_1<0,05$ $p_2<0,01$	1,51±0,01 $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$	1,59±0,01 $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_4<0,001$	1,33±0,01
ИДЭ (усл.ед.)	1,13±0,01 $p_1>0,05$	1,11±0,02 $p_1>0,05$ $p_2>0,05$	1,05±0,01 $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,01$	1,03±0,01 $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_4>0,05$	1,15±0,01

Примечание: p_1 — *достоверность отличий от контроля,* p_2 — *достоверность отличий от больных с ХСН I ФК,* p_3 — *достоверность отличий от больных с ХСН II ФК,* p_4 — *достоверность отличий от больных с ХСН III ФК*

крови при скорости сдвига 20 $с^{-1}$ у больных с ХСН I *($p_1<0,05$)* и II *($p_1<0,01$)* ФК по сравнению с группой контроля. Вязкость крови при скоростях сдвига 100 и 200 $с^{-1}$ у больных с ХСН I, II ФК и группы контроля достоверно не отличалась. Вязкость крови при скоростях сдвига 20, 100 и 200 $с^{-1}$ у больных с ХСН I и II ФК была выражена в одинаковой степени и не различалась друг от друга. У больных с ХСН III ФК вязкость крови при скорости сдвига 20 $с^{-1}$ достоверно выше, чем у группы контроля *($p_1<0,001$)*, больных с ХСН I *($p_2<0,001$)* и II ФК *($p_3<0,001$)*. При скорости сдвига 100 $с^{-1}$ вязкость крови у больных с ХСН III ФК достоверно выше по сравнению с группой контроля *($p_1<0,05$)*. При скорости сдвига 200 $с^{-1}$ отмечалось достоверное увеличение вязкости крови по сравнению с группой контроля *($p_1<0,001$)*, больными с ХСН I *($p_2<0,001$)* и II ФК *($p_3<0,001$)*. У больных с ХСН IV ФК вязкость крови при скорости сдвига 20 $с^{-1}$ достоверно выше, чем у группы контроля *($p_1<0,001$)*, больных с ХСН I *($p_2<0,001$)*, II *($p_3<0,001$)* и III *($p_4<0,05$)* ФК. При скорости сдвига 100 $с^{-1}$ вязкость крови у больных с ХСН IV ФК была достоверно более высокой по сравнению с группой контроля *($p_1<0,001$)*. При скорости сдвига 200 $с^{-1}$ у больных с ХСН IV ФК вязкость крови достоверно выше, по сравнению группой контроля *($p_1<0,001$)*, больными с ХСН I *($p_2<0,001$)*, II *($p_3<0,001$)* и III *($p_4<0,05$)* ФК.

Агрегация эритроцитов у больных ХСН I ФК и группы контроля достоверно не различалась. У больных с ХСН II ФК наблюдалось повышение ИАЭ по сравнению с группой контроля *($p_1<0,05$)* и больными с ХСН I ФК *($p_2<0,01$)*. Агрегация эритроцитов была наиболее высокой у больных с ХСН III и IV ФК как по сравнению с группой контроля *($p_1<0,001$)*, так и по сравнению с больными с ХСН I *($p_2<0,001$)* и II ФК *($p_3<0,001$)*. У больных с ХСН IV ФК агрегационная способность эритроцитов достоверно выше, чем у больных с ХСН III ФК *($p_4<0,001$)*.

Деформируемость эритроцитов у больных с ХСН I и II ФК по сравнению с группой контроля и друг с другом достоверно не различалась. В группах больных с ХСН III и IV ФК установлены самые низкие ИДЭ по сравнению с группой контроля *($p_1<0,001$)* и больными с ХСН I ФК *($p_2<0,001$)*. У больных с ХСН III *($p_3<0,01$)* и IV *($p_3<0,001$)* ФК ИДЭ также достоверно ниже по сравнению с больными с ХСН II ФК. Способность эритроцитов к деформации у больных с ХСН IV ФК выражена меньше, чем у больных с ХСН III ФК, однако эти различия были статистически не значимы *($p_4>0,05$)*.

В **таблице 2** представлены показатели лектин-индуцированной агрегации эритроцитов у больных с хронической сердечной недостаточностью и группы контроля. У больных с ХСН I ФК обнару-

Таблица 2

Лектин-индуцированная агрегация эритроцитов (в усл.ед.) у больных с ХСН *(M±m)*

Лектин	Функциональный класс ХСН				Группа контроля *(n=30)*
	I *(n=30)*	II *(n=40)*	III *(n=32)*	IV *(n=41)*	
PHA-P	1,50±0,01 $p_1<0,001$	1,52±0,01 $p_1<0,001$ $p_2>0,05$	1,70±0,02 $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$	1,76±0,01 $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_4<0,001$	1,36±0,01
WGA	1,34±0,01 $p_1>0,05$	1,43±0,01 $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	1,59±0,02 $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$	1,67±0,01 $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_4<0,001$	1,33±0,01
ConA	1,31±0,02 $p_1>0,05$	1,37±0,01 $p_1<0,001$ $p_2<0,01$	1,55±0,02 $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$	1,61±0,01 $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_4<0,001$	1,28±0,01

Примечание: p_1 — достоверность отличий от контроля, p_2 — достоверность отличий от больных с ХСН I ФК, p_3 — достоверность отличий от больных с ХСН II ФК, p_4 — достоверность отличий от больных с ХСН III ФК

жено статистически достоверное повышение индекса PHA-P-индуцированной агрегации эритроцитов по сравнению с группой контроля *($p_1<0,001$)*. На фоне добавления PHA-P ИАЭ статистически достоверно возрос *($p<0,001$)* по сравнению с ИАЭ без лектина. При использовании в качестве индукторов агрегации WGA и ConA ИАЭ у больных с ХСН I ФК достоверно не отличались от аналогичных показателей у группы контроля. Степень выраженности ИАЭ в данной группе больных при добавлении WGA и ConA были выражены в такой же мере, как и без лектинов.

У больных с ХСН II ФК выявлено достоверное повышение ИАЭ при использовании PHA-P по сравнению с группой контроля *($p_1<0,001$)* и ИАЭ без лектина *($p<0,001$)*. Выявлено также достоверное увеличение ИАЭ под влиянием WGA как по сравнению с группой контроля *($p_1<0,001$)*, больными с ХСН I ФК *($p_2<0,001$)*, так и ИАЭ без лектина *($p<0,05$)*. При использовании в качестве индуктора ConA у больных с ХСН II ФК ИАЭ был статистически достоверно выше, чем у группы контроля *($p_1<0,001$)*, больных с ХСН I ФК *($p_2<0,01$)*, но достоверно не отличался от ИАЭ без лектина.

В группе больных с ХСН III ФК обнаружено достоверное повышение индекса PHA-P-индуцированной агрегации эритроцитов по сравнению с группой контроля *($p_1<0,001$)* и больными ХСН I *($p_2<0,001$)*, II ФК *($p_3<0,001$)*. При добавлении PHA-P ИАЭ также достоверно возрос (p<0,001) по сравнению с ИАЭ без лектина. ИАЭ на фоне WGA был достоверно выше у больных с ХСН III ФК по сравнению с группой контроля *($p_1<0,001$)*, больными с ХСН I *($p_2<0,001$)*, II ФК *($p_3<0,001$)* и ИАЭ без добавления лектина *($p<0,001$)*. На фоне ConA в данной группе больных ИАЭ был достоверно выше по сравнению с группой контроля *($p_1<0,001$)*, больными с ХСН I *($p_2<0,001$)*, II ФК *($p_3<0,001$)*, но достоверно не отличался от ИАЭ без добавления лектина.

У больных с ХСН IV ФК имеет место достоверное повышение PHA-P-индуцированной агрегации эритроцитов по сравнению с группой контроля *($p_1<0,001$)*, больными с ХСН I *($p_2<0,001$)*, II *($p_2<0,001$)*, III *($p_3<0,001$)* ФК, агрегацией эритроцитов без лектина *($p<0,001$)*. Повышенные показатели WGA-индуцированной агрегации выявлены у больных с ХСН IV ФК по сравнению с группой контроля *($p_1<0,001$)*, больными с ХСН I *($p_2<0,001$)*, II *($p_3<0,001$)*, III ФК *($p_4<0,001$)*, ИАЭ без добавления лектина *($p<0,001$)*. У больных с ХСН IV ФК отмечены достоверно более высокие показатели агрегации эритроцитов, индуцированные ConA по сравнению с группой контроля *($p_1<0,001$)*, больными с ХСН I *($p_2<0,001$)*, II (p3<0,001), III (p4<0,001) ФК. ConA в данной группе больных не вызывал достоверного увеличения ИАЭ по сравнению с ИАЭ без лектина.

В группе контроля выявлено достоверное повышение агрегации эритроцитов при использовании PHA-P по сравнению с агрегацией эритроцитов без индуктора *($p<0,05$)*. Изменение агрегации эритроцитов под влиянием WGA, ConA было статистически недостоверным.

ОБСУЖДЕНИЕ

У больных с ХСН выявлены нарушения реологических свойств крови — повышение вязкости крови, агрегации эритроцитов и снижение деформируемости эритроцитов. У больных с ХСН I и II ФК выявлено повышение вязкости крови при скорости сдвига 20 $с^{-1}$, что может быть обусловлено повышенной

способностью эритроцитов к агрегации при малых скоростях сдвига. Это подтверждает более высокий ИАЭ у больных с ХСН II ФК по сравнению с группой контроля, а также по сравнению с больными с ХСН I ФК. Вязкость крови при скоростях сдвига 100 и 200 $с^{-1}$, ИДЭ у больных с ХСН I, II ФК и группы контроля достоверно не различались, что также может свидетельствовать о сохраненной способности эритроцитов к деформации у данной категории больных.

У больных с ХСН III ФК выявлена более высокая вязкость крови при скорости сдвига 20 $с^{-1}$ по сравнению с группой контроля, больными с ХСН I и II ФК, что может быть обусловлено высокой агрегационной активностью эритроцитов у этой группы больных. У больных с ХСН III ФК вязкость крови при скорости сдвига 100 $с^{-1}$ выше, чем у группы контроля, а при скорости сдвига 200 $с^{-1}$ — также выше по сравнению с больными с ХСН I и II ФК. Повышение вязкости крови при больших скоростях сдвига, более низкий ИДЭ по сравнению с группой контроля и больными с ХСН I и II ФК может быть связано со снижением деформируемости эритроцитов, что может способствовать нарушению нормального кровотока в микроциркуляторном русле [8].

Наибольшая вязкость крови при скорости сдвига 20 $с^{-1}$ отмечена у больных с ХСН IV ФК по сравнению с группой контроля, больными с ХСН I, II и III ФК. У этой же категории больных отмечена наиболее высокая агрегационная активность эритроцитов. Таким образом, нарушение процесса агрегации эритроцитов способно увеличивать вязкость крови, нарушая тем самым потоковые свойства и условия текучести [8]. Вязкость крови при скорости сдвига 100 $с^{-1}$ у больных с ХСН IV ФК выше, чем у группы контроля, а при скорости сдвига 200 $с^{-1}$ также выше по сравнению с больными с ХСН I и II ФК. Увеличение вязкости крови при больших скоростях сдвига по сравнению с группой контроля и больными с ХСН I и II ФК, также обусловлено снижением способности эритроцитов к деформации. Следовательно, у больных с ХСН III — IV ФК нарушения реологических свойств крови (повышение вязкости крови, агрегации эритроцитов, снижение их деформируемости) являются одним из факторов, определяющих нарушение микроциркуляции.

У больных с ХСН и группы контроля выявлены различия в составе углеводных детерминант рецепторов мембран эритроцитов. У больных с ХСН I ФК отмечалось увеличение агрегации эритроцитов при действии PHA-P по сравнению с группой контроля и ИАЭ без индуктора. В группе контроля также происходило увеличение агрегации эритроцитов под действием PHA-P. У больных с ХСН I ФК и группы контроля не выявлено достоверного увеличения ИАЭ при использовании WGA, ConA. Следовательно, представленные данные свидетельствуют о том, что у больных с ХСН I ФК и группы контроля в составе рецепторов мембран эритроцитов имеются углеводные детерминанты: bD-галактоза, количество ее больше у больных с ХСН I ФК, определенное количество N-ацетил-D-глюкозамина, N-ацетил-нейраминовой (сиаловой) кислоты, маннозы.

У больных с ХСН II ФК отмечено повышение агрегации эритроцитов при использовании в качестве индуктора PHA-P по сравнению с группой контроля. Более высокие ИАЭ выявлены у данной категории больных под действием WGA и ConA по сравнению с группой контроля и больными с ХСН I ФК. Это может быть обусловлено тем, что у больных с ХСН II ФК в составе рецепторов мембран эритроцитов имеется большее количество bD-галактозы, чем у группы контроля, N-ацетил-D-глюкозамина, N-ацетил-нейраминовой (сиаловой) кислоты, маннозы как по сравнению с группой контроля, так и больными с ХСН I ФК [3, 5].

У больных с ХСН III и IV ФК при использовании лектинов PHA-P, WGA, ConA происходило увеличение агрегации эритроцитов и по сравнению с группой контроля, и больными с ХСН I и II ФК. При этом у больных с ХСН IV ФК ИАЭ под действием лектинов были выше, чем у больных с ХСН III ФК. Следовательно, это свидетельствует о том, что у больных с ХСН III и IV ФК в составе рецепторов мембран эритроцитов имеется наибольшее количество bD-галактозы, N-ацетил-D-глюкозамина, N-ацетил-нейраминовой (сиаловой) кислоты, маннозы как по сравнению с группой контроля, так и больными с ХСН I и II ФК [3,5]. При этом количество указанных углеводных детерминант преобладало у больных с ХСН IV ФК.

Следовательно, нарушения функциональной активности эритроцитов, в частности, их способность к агрегации, у больных с ХСН могут быть связаны с изменением состава углеводных компонентов в составе гликопротеиновых рецепторов мембран эритроцитов. Выявленные изменения могут способствовать повышению агрегации эритроцитов, и тем самым нарушению реологических свойств крови, ухудшению процессов микроциркуляции и стимуляции тромбообразования [3].

ВЫВОДЫ

1. У больных с ХСН выявлены нарушения реологических свойств крови — повышение вязкости крови, агрегации эритроцитов и снижение деформируемости эритроцитов.

2. У больных с ХСН III — IV ФК изменения реологических свойств крови наиболее выражены, чем в других функциональных классах ХСН и являются одним из факторов, определяющих нарушение микроциркуляции.
3. У больных с ХСН III и IV ФК в составе гликопротеиновых рецепторов мембран эритроцитов имеется наибольшее количество углеводных детерминант bD-галактозы, N-ацетил-D-глюкозамина, N-ацетил-нейраминовой (сиаловой) кислоты, маннозы по сравнению с группой контроля и больными с ХСН I и II ФК. При этом их количество преобладает у больных с ХСН IV ФК.
4. У больных с ХСН выявленные изменения состава углеводных компонентов гликопротеиновых рецепторов мембраны эритроцитов могут способствовать повышению агрегации эритроцитов, нарушению реологических свойств крови, ухудшению процессов микроциркуляции и стимуляции тромбообразования.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Воскобой И.В. Острый коронарный синдром: структурно-функциональные особенности клеток крови, межклеточные взаимоотношения и коррекция имеющихся нарушений. // Дисс…докт. мед наук. — Саратов. — 2002.*
2. *Киричук В.Ф., Воскобой И.В. Антитромбогенная активность стенки сосудов, гемостаз и реологические свойства крови у больных нестабильной стенокардией с гиперлипопротеинемией различных типов. // Тер. арх. — 2000. — №12. — С.47-50.*
3. *Киричук В.Ф., Воскобой И.В. Влияние лектинов на агрегацию нейтрофилов и эритроцитов здоровых людей. // Цитология. — 2004. — Т.46, №2. — С.151-154.*
4. *Кокарев А.Н., Кардаков Ю.И., Касьянов Л.С. и соавт. Патогенетическая роль нарушений метаболизма холестерина в мембранах эритроцитов у больных со стенокардией напряжения. // Кардиология. — 1991. — №2. — С.45-47.*
5. *Луцик М.Д., Панасюк Е.Н., Луцик А.Д. Лектины. // Львов. — 1981.*
6. *Парфенов А.С. Оценка реологических свойств крови с использованием ротационного вискозиметра. // Клин. лаб. диагн. — 1992. — № 3. — С.45-47.*
7. *Ройтман Е.В., Дементьева И.И., Азизова О.А. и соавт. Изменения реологических свойств крови и осмотической резистентности эритроцитов при активации свободнорадикальных процессов. // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2000. — №1. — С.15-17.*
8. *Ройтман Е.В. Биореология. Клиническая гемореология. Основные понятия, показатели, оборудование (лекция). // Клин. лаб. диагн. — 2001. — №5. — С.25-32.*
9. *Ройтман Е.В. Клиническая гемореология. // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2003. — №3. — С.13-27.*
10. *Соглашение специалистов по клинической гемореологии из стран СНГ об использовании унифицированных методов, оборудования, терминов, понятий, единиц измерения и записи результатов гемореологического обследования пациентов. // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2003. — №3. — С.6-12.*
11. *Соколов Е.И., Заботнов В.И., Подачина С.В., Балуда М.В. Реологические свойства крови, состав плазмы крови и структурно-функциональные изменения эритроцитарных мембран у больных ишемической болезнью сердца под влиянием плазмафереза. // Кардиология. — 1996. — №8. — С.8-12.*
12. *Farrar G., Uhlenbruck G., Holz G. Comprasion of isolated peanut agglutinin receptor glycoproteins from human, bovin and porcin erythrocyte membranes. // Biochim. Biophys. Acta. — 1980. — V.603, №1. — P.86-197.*
13. *Lovrien R., Anderson R. Stoichiometry of WGA as a morphology controlling agent and as a morphology protective agent for the human erythrocytes. // J. Cell Biol. — 1980. — V.85, №3. — P.534-548.*

ДИСКОРДАНТНЫЕ СДВИГИ ФИБРИНОЛИЗА ПРИ ОСТРОМ И ПОДОСТРОМ ДВС-СИНДРОМЕ

А.П. Момот

Алтайский филиал гематологического научного центра РАМН, Барнаул

FIBRINOLYTICS DISCORDANCE UNDER ACUTE AND SUBACUTE DIC-SYNDROME

A.P. Momot

Altay Branch Of Hematological Research Centre RAMS, Barnaul

В основе ДВС-синдрома лежит, как известно, процесс, связанный с поступлением в кровоток активаторов свертывания крови и агрегации тромбоцитов, диссеминированным свертыванием крови в микрососудах органов-мишеней, активацией и истощением плазменных протеолитических систем, потреблением физиологических антикоагулянтов и факторов свертывания крови, образованием в зоне микроциркуляции микросгустков и агрегатов клеток крови. Следствием этого является развитие

Таблица 1

Данные о распределении обследованных групп больных по этиологии ДВС-синдрома

Группы больных *(n=102)*	Число наблюдений
1. Инфекционно-септический ДВС-синдром, в т.ч. при:	68
- сепсисе	16
- пневмонии	33
- пиелонефрите и паранефрите	10
- инфицированной травме	2
- остром эндометрите	2
2. Акушерский ДВС-синдром, в т.ч. при:	13
- эклампсии	5
- антенатальной гибели плода	8
3. ДВС-синдром при ожоговой болезни в стадии ожогового шока и токсемии	13
4. Послеоперационный и посттравматический ДВС-синдром	8

Таблица 2

Динамика активности АТ III, системы протеина С, уровня плазминогена и D-димера у больных с ДВС-синдромом при различных исходах

Методы исследования	Этапы обследования		P_{1-2}
	до начала трансфузий СЗП *(1)*	через 6–9 дней от начала лечения *(2)*	
При благоприятном исходе (А)			
АТ III,%	61,0±2,9***	92,7±2,6*	<0,001
Нарушения в системе протеина С, НО	0,63±0,02***	0,80±0,02***	<0,001
Плазминоген, %	56,4±2,0***	83,6±4,2***	<0,001
D-димер, нг/мл	990,0±151,5***	400,0±66,9*	<0,001
При летальном исходе (Б)			
АТ III,%	58,1±3,6***	66,3±5,0***	<0,2
$P_{А-Б}$	>0,5	<0,001	
Нарушения в системе протеина С, НО	0,60±0,03***	0,61±0,03***	>0,5
$P_{А-Б}$	>0,5	<0,001	
Плазминоген, %	48,5±4,0***	53,0±5,9***	<0,5
$P_{А-Б}$	<0,1	<0,001	
D-димер, нг/мл	1750,0±125,0***	715,0±75,0***	<0,001
$P_{А-Б}$	<0,001	<0,01	

*Примечание: Достоверность различий по сравнению с контролем: * — P<0,05; ** — P<0,01; *** — P<0,001.*

шока и блокады микроциркуляции в органах-мишенях, гипоксии, дистрофии и глубокой дисфункции жизненно важных органов [2, 6–8, 11, 14]. К одному из проявлений ДВС-синдрома относят снижение уровня циркулирующего в крови плазминогена, связанного с необходимостью лизиса отложений фибрина в микрососудах. Роль этого механизма в патогенезе и исходах ДВС-синдрома пока остается не вполне ясной и прослеженной. Не определено, в частности, как соотносятся друг с другом интенсивность фибринолиза в органах-мишенях и уровень плазминогена в циркулирующей крови.

В связи с этим нами была изучена динамика содержания в крови плазминогена и концентрациии ней D-димера, как основного маркера тромбинемии и активации фибринолиза, при остром и подостром ДВС-синдроме (**таблица 1**), в соответствии с исходами заболевания.

Всего было обследовано 102 больных с акушерским, септическим, травматическим, ожоговым и послеоперационным ДВС, получавших этиотропную, антибактериальную терапию и трансфузии свежезамороженной плазмы, которые в настоящее время является общепринятым базисным методом патогенетической терапии ДВС-синдрома [1, 3–5, 8–11].

Учитывались основные клинические проявления ДВС-синдрома (нарушения функции жизненно важных органов, кровоточивость) показатели летальности, оценивалась динамика активности физиологических антикоагулянтов, а также уровня плазминогена и D-димера по методам, описанным в руководствах З.С.Барканана и А.П.Момота [12, 13].

Летальность в изученной группе пациентов составила 18,6%, анализ всех показателей был проведен отдельно по группам выживших *(n=83)* и умерших *(n=19)* больных.

В соответствии с полученными данными (**табл. 2**) существенное различие между этими двумя подгруппами до начала лечения было определено по уровню D-димера. У пациентов с наступившим в последующем летальным исходом среднее значение

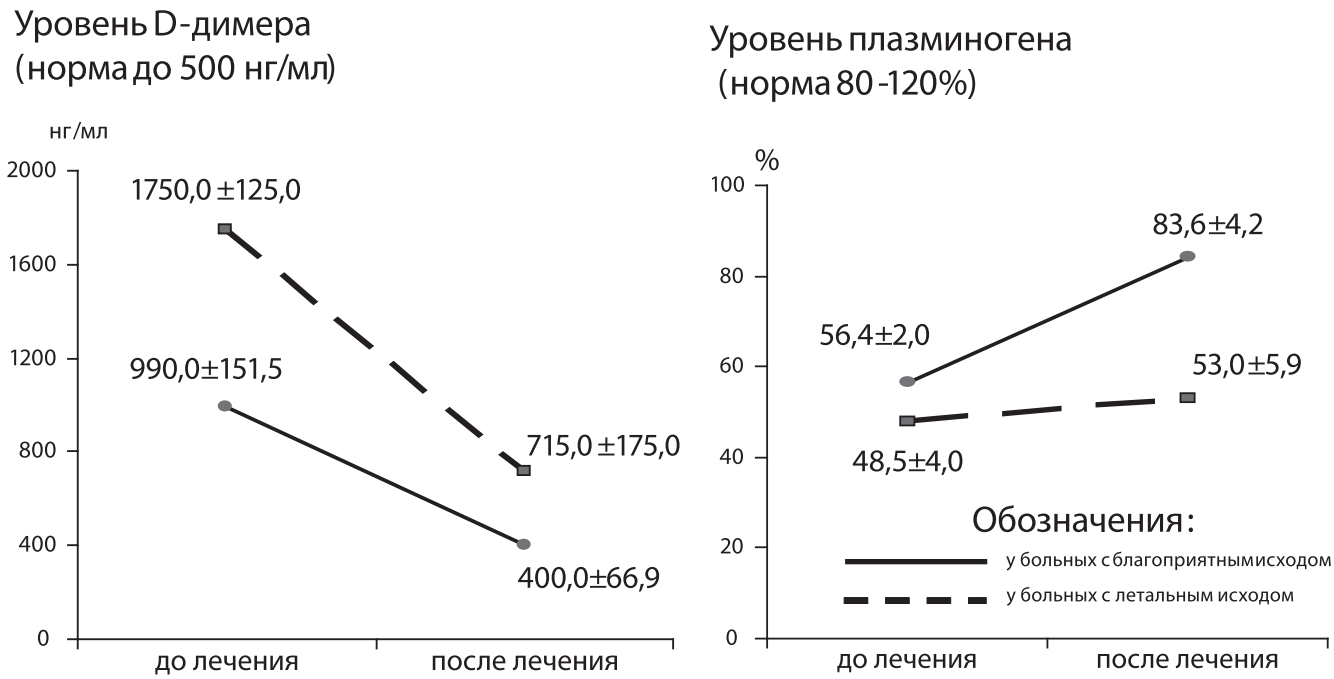


Рис. 1. Динамика уровня плазминогена и D-димера у больных с острым и подострым ДВС-синдромом при различных его исходах.

этого показателя было в 1,8 раза выше в сравнении с выздоровевшими больными *(P<0,001)*.

Как видно из **таблицы 2**, активность АТ III, компонентов системы протеина С и уровень плазминогена до начала лечения у выживших и умерших больных была сходной и характеризовалась значительным снижением этих показателей от нормальных значений. После проведения комплексной терапии у больных с благоприятным исходом произошла положительная коррекция этих показателей. Уровень D-димера при этом достоверно снизился в 2,5 раза. Напротив, у умерших больных, оставались низкими как активность физиологических антикоагулянтов, так и уровень плазминогена, тогда как содержание D-димера в плазме снизилось в 2,4 раза, т.е. в той же мере, что и у выживших больных (см. **рис. 1**).

Это говорит о том, что при ДВС-синдроме происходит диссоциация между интенсивным фибринолизом в органах-мишенях и снижением уровня плазминогена в циркулирующей крови. Из наших данных следует также, что в финале эффективной терапии больных с ДВС-синдромом происходит повышение уровня плазминогена и снижение D-димера в плазме, свидетельствующее (наряду с нарастанием активности физиологических антикоагулянтов) о деблокаде микроциркуляции в органах-мишениях и общем благоприятном сдвиге в системе гемостаза. Напротив, при неблагоприятном исходе заболевания сохраняется низкий уровень плазминогена в крови, сочетающийся со снижением в ней концентрации D-димера, что может характеризовать недостаточную деблокаду микроциркуляции в органах. У всех больных последней группы отмечалась также прогрессирующая полиорганная недостаточность.

Приведенные данные позволяют заключить, что комплексное исследование активности физиологических антикоагулянтов и основных параметров плазминовой системы (плазминогена и D-димера) в крови больных дает возможность более правильно оценивать тяжесть и динамику острого и подострого ДВС-синдрома, контролировать эффективность его лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Баркаган З.С., Лычев В.Г., Бишевский К.М. Современные проблемы диагностики и патогенетической терапии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. //Тер. архив, 1979. — № 9. — С.11-18.*
2. *Баркаган З.С. /Геморрагические заболевания и синдромы. М.: Медицина, 1980. (1-е изд.), 1988 (2-е изд.).*
3. *Баркаган З.С., Лычев В.Г., Бишевский К.М. и др. Значение активации и истощения противосвертывающих механизмов и некоторых факторов повреждения эндотелия в эволюции и терапии ДВС-синдрома. //В кн: Теоретические и практические вопросы гематологии и переливания крови. Мат. научн. сессии. Минск, 1982. — С.17-18.*
4. *Баркаган З.С. К обоснованию криотрансфузионной терапии тромбозов, ДВС-синдромов, терминальных состояний. //В кн: Новое в гематологии и трансфузиологии. Тез. докл. II съезда гематологов и трансфузиологов Узбекистана. Ташкент, 1983. — С.223-225.*
5. *Баркаган З.С. Проблемы терапии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. //Тер. архив, 1983. — №12. — С. 124-125.*

6. Баркаган З.С. Руководство по гематологии, под ред. А.И.Воробьева. М.: Медицина, 1985. — Т2. — С. 201-248.
7. Баркаган З.С. Общие принципы исследования системы гемостаза и анализ новых методов выявления внутрисосудистого свертывания крови. //Тер.архив, 1988. — №5. С. 104-110.
8. Баркаган З.С. Тромбогеморрагический синдром. БМЭ, изд. 3. — 1988. — С.527-530.
9. Баркаган З.С. Лечение синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. //В кн.: Справочник практического врача, под ред. А.И. Воробьева. М.: Медицина, 1990. — Т.1. — С. 71-74.
10. Баркаган З.С. Узловые вопросы комплексной терапии острого и подострого ДВС синдрома. //Вестник интенсивной терапии, 1992. — Т.I. — №1. — С.11-17.
11. Баркаган З.С. Патогенез, диагностика и принципы терапии ДВС синдрома. // Materia Medica — 1997. — № 1 (13). — С. 5-14.
12. Баркаган З. С., Момот А. П. Основы диагностики нарушений гемостаза. — М.: Ньюдиамед, 1999. — 217 с.
13. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Изд-во Ньюдиамед, 2001. — 296 с.
14. Лычев В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. — Н.-Новгород: Мед. кн.- НГМА, 1998. — 188 с.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА (ФЕРРЕТАБ) У БОЛЬНЫХ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА

Е.В. Ройтман, А.В. Лебедева, А.С. Иванов

Российский Научный Центр Хирургии РАМН, Москва.

IRON-CONTAINING DRUG (FERRETAB) IN CARDIOSURGERIC PATIENTS WITH CONGENITAL HEART DISEASE

E.V. Roitman, A.V. Lebedeva, A.S. Ivanov

Russian research centre of surgery.

Background: Pre- and postoperative anemia is one of the major risk factors for different complications in postoperative period for cardio surgery patients.
The aim of the study: Evaluate the drug efficiency (Ferretab) for prevention of iron-deficient anemia in immediate postoperative period.
Patients and methods: 30 patients with iron-therapy (Ferretab) were examined (first group). Control (retrospective) group (15 patients with congenital heart diseases) without Ferretab were analyzed.
Results: Increasing levels of the erythrocytes, hemoglobin, serum iron, MCV, MCH, MCHC and creatinin suggest that Ferretab can precipitate wound repair and decrease risk of the infection.
Conclusions: Ferretab seems to be effective for iron-deficient anemia correction during pre- and postoperative periods.

Key words: *iron-deficient anemia — congenital heart diseases — cardiosurgery*

Железодефицитные анемии (ЖДА) — распространенные патологические состояния, при которых снижается содержание железа в сыворотке крови, костном мозге и депо, что приводит к нарушению образования гемоглобина и эритроцитов [1, 8, 12]. Следствием этого является развитие гипохромии, а затем трофических изменений тканей и органов. По данным всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 1998) около 30% населения планеты страдают ЖДА [1, 7]. Основными причинами дефицита железа в организме являются [7, 9]:

1. алиментарный фактор (недостаток поступления железа с пищей, вегетарианство, преобладание в пище молока и углеводов у детей);
2. нарушение резорбции железа (операции на желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), болезнь Крона, синдром мальабсорбции);
3. повышенные потери железа вследствие часто повторяющихся кровотечений из ЖКТ, обильных менструаций или меноррагии, длительного донорства, кровотечений вследствие нарушения свертываемости крови;
4. беременность.

ЖДА — одно из наиболее частых осложнений в хирургической практике, и, в частности, в кардиохирургии. Анемия является следствием неизбежной кровопотери [2, 3, 9, 14, 6]. В том случае, если дефицит железа имел место и до операции, риск

развития анемии в послеоперационном периоде очень высок. У пациентов с ЖДА повышается частота развития осложнений в послеоперационном периоде, снижается эффективность работы иммунной системы, удлиняется срок пребывания больного в стационаре [2, 5, 6, 10].

Восстановление кровопотери после операции является обязательным компонентом лечения больных, однако, выполнение ее не является залогом отсутствия анемии в послеоперационном периоде. Практически у всех больных в послеоперационном периоде уровень эритроцитов и гемоглобина снижается (по данным ретроспективного анализа историй болезни пациентов отделения ВПС РНЦХ РАМН за 2000–2004 г.г.). Следовательно, коррекция ЖДА и ее профилактика в послеоперационном периоде является важным компонентом лечения больных, направленным на улучшение их состояния и укорочения периода пребывания в стационаре [2].

Большую часть пациентов отделения врожденных пороков сердца (ВПС) составляют дети от двух до 18 лет, поэтому, основными причинами ЖДА у этих больных являются алиментарный дефицит железа, а также повышенная потребность в железе в связи с активным ростом ребенка [3, 6, 7]. У девушек и женщин основная причина анемии — кровопотери, связанные с мено- и метроррагиями.

Кроме того, используемые в кардиохирургии аппараты искусственного кровообращения (АИК) могут повреждать эритроциты во время своей работы посредством механического воздействия на клетки, снижая их жизнеспособность [2, 5, 9]. ЖДА замедляет процесс выздоровления, репарации тканей после операции, удлиняет период пребывания больного в стационаре, а также способствует развитию инфекционных осложнений. ЖДА в предоперационном периоде является дополнительным фактором риска развития возможных осложнений после операции. ЖДА сопряжена со снижением клеточного иммунитета вследствие снижения функциональной активности нейтрофилов и лимфоцитов, что повышает вероятность развития инфекционных осложнений как в до-, так и послеоперационном периоде. В свою очередь, нарушение образования железосодержащих ферментов (цитохрома, пероксидазы, каталазы) приводит к снижению функциональной активности иммунокомпетентной системы [5, 6].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности препарата Ферретаб в профилактике ЖДА в ближайшем послеоперационном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 30 пациентов (14 мужчин и 16 женщин; возраст от 14 до 54 лет, которые составили 1 группу) со снижением уровня гемоглобина (менее 120 г/л для женщин и 125 г/л для мужчин), сывороточного железа (менее 9 мкмоль/л), цветового показателя (менее 0,9). Причиной ЖДА в указанной группе больных явились в 53,3% –меноррагии, в 20% — алиментарный фактор, у 13,3% — причиной анемии была повышенная потребность железа из-за развития инфекционного эндокардита и в 13,3% — следствие активного роста (дети). Все больные 1 группы получали препарат Ферретаб, производимый компанией Ланнахер, Австрия — 1 капсулу 1 раз в день в течение 7–10 дней. В 1 капсуле содержится 154 мг фумарата железа, что соответствует 50 мг Fe^{2+}, и 0,5 мг фолиевой кислоты. Дл я сравнения проведен ретроспективный анализ 15 больных с ВПС (2 группа), не получавших препарата Ферретаб со сходными показателями уровня железа, эритроцитов и гемоглобина. Все больные были оперированы по поводу врожденных пороков сердца (ВПС). Обе группы больных были сходны по типу врожденной патологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Уровень кровопотери в обеих группах был равным, составляя в среднем 312,5±15,63 мл. В ближайшем послеоперационном периоде пациентам 1 и 2 групп проводилась трансфузия эритроцитарной массы в среднем 336,2±16,81 мл. У больных, получавших Ферретаб, отмечалось быстрое заживление послеоперационной раны, отсутствие гипоальбуминемии, а также инфекционных осложнений, связанных с оперативным вмешательством. Послеоперационный период у обследованных пациентов 1 и 2 группы протекал без осложнений, за исключением одной больной (нарушения ритма сердца). Пациенты 1 группы выписаны из стационара в среднем через 8, 9 суток после операции. Пациенты 2 группы выписаны из стационара в среднем через 10,35 суток после операции.

В 1 группе больных до операции уровень эритроцитов, гемоглобина и сывороточного железа составлял соответственно 3,23±0,16 млн., 121,1±6,05 г/л., 10,68±0,534 мкмоль/л. К моменту выписки величина перечисленных выше показателей составляла 4,24±0,212 млн., 124,3±6,215 г/л, 16±0,8 мкмоль/л соответственно. Различия в 1 группе статистически достоверны *(p<0, 05)* для показателя, характеризующего уровень сывороточного железа.

Во 2 группе до оперативного вмешательства уровень эритроцитов, гемоглобина и сывороточного

Таблица 1

Динамика некоторых показателей крови 1 и 2 группы до и после оперативного вмешательства

	До операции		После операции	
	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
Общий анализ крови				
MCV, фл	76, 53+3, 83*	74, 31+ 3, 72	84, 73+4, 24^	75, 32+3, 77
MCH, пг	26, 61+ 1, 33	25, 64+1, 23	30, 59+1, 53^	26, 34+1, 32
MCHC, г/дл	36, 28+4, 5	35, 26+1, 76	38, 62+1, 91	36, 75+1, 84
Коагулограмма				
Фибриноген, г/л	3, 89+0, 19	3, 54+0, 17*	6, 35+, 32*	5, 86+0, 29^
аЧТВ, сек.	37, 75+1, 88	38, 2+1, 91	38, 1+1, 91	36, 89+1, 84^
Биохимический анализ крови				
Альбумин, г/л	48+2, 4	47, 5+2, 35	36, 4+1, 82*	34, 5+1, 73*
Креатинин, мкмоль/л	79, 6+3, 98	111+5, 55^	102, 8+5, 14*	113, 5+5, 67^

*Примечание: MCV — средний объем эритроцита, MCH — среднее содержание гемоглобина в 1 эритроците, MCHC — средняя концентрация гемоглобина в 1 эритроците; * — различия статистически достоверны внутри группы (p<0, 05); ^ — различия статистически достоверны между группами (p<0, 05).*

железа составляли соответственно 3,5±0,18 млн., 120,05±6,01 г/л, 9,4±0,47 мкмоль/л. После операции уровень данных показателей составил 3,06±0,153 млн., 114,8±5,74 г/л, 10,58±0,529 мкмоль/л. Динамика перечисленных выше показателей отражена на **Рис. 1–3**. Сравнивая показатели обеих групп, достоверность различий *(p<0,05)* прослеживалась в показателях гемоглобина и железа сыворотки крови.

Некоторые показатели общего, биохимического анализов крови, а также коагулограммы пациентов 1 и 2 группы до и после оперативного вмешательства представлены в **Таблице 1**.

Как можно заметить, у больных, получавших Ферретаб, улучшились среднее содержание гемоглобина в эритроците, а также средний объем эритроцита (различия статистически достоверны). Обращает на себя внимание и разный уровень показателей креатинина в 1 и 2 группах до и после операции. Уровень креатинина во 2 группе достоверно выше после операции, чем в первой. И в 1 и во 2 группах в послеоперационном периоде снижается уровень альбумина, по сравнению с аналогичным показателем после операции *(p<0,05)*, однако, различия статистически недостоверны между двумя группами.

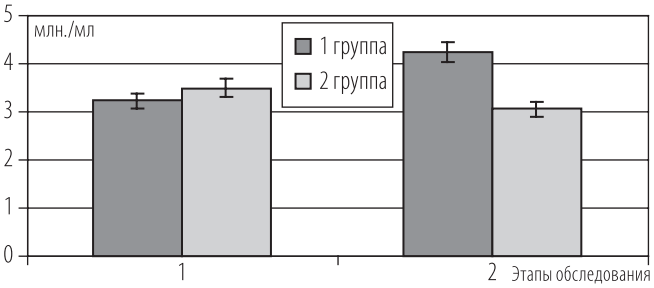


Рис. 1. Уровень эритроцитов до (1) и после (2) оперативного вмешательства.

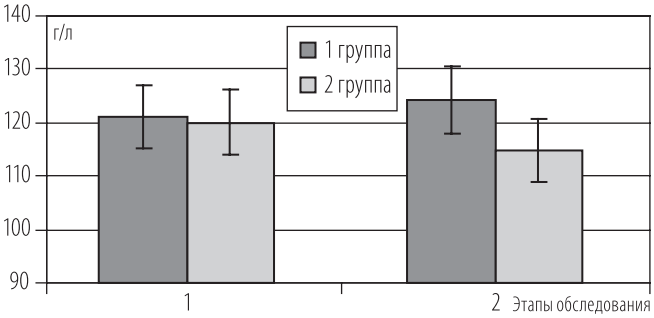


Рис. 2. Уровень гемоглобина до (1) и после (2) оперативного вмешательства.

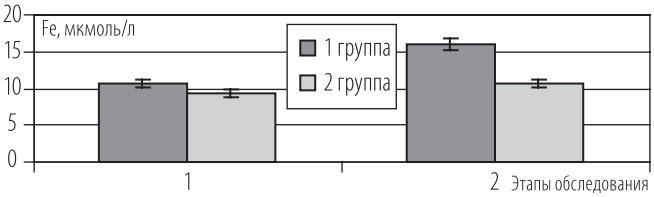


Рис. 3. Уровень сывороточного железа до (1) и после (2) оперативного вмешательства

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Т.о., результаты проведенного исследования показывают, что использование препаратов железа является целесообразным у пациентов с ВПС и выявленной в дооперационном периоде ЖДА, которым планируется хирургическое вмешательство. Использование препарата Ферретаб дает хорошие результаты у большинства пациентов, позволяя

ускорить заживление раны, снизить риск развития инфекционных осложнений, сократить время пребывания больного в стационаре [11, 13]. Следовательно, возможно считать целесообразным применение препарата Ферретаб у больных с ВПС при подготовке к хирургическому вмешательству и, особенно, в послеоперационном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Верткин А.Л., Городецкий В.В., Годулян О.В. «Сравнительная эффективность и переносимость различных железосодержащих препаратов у больных железодефицитной анемией» Русский медицинский журнал 2004г. Т 12, №5. С.309-316.*
2. *Воробьев П.А. «Анемический синдром в клинической практике». Москва, 2001.*
3. *Волков В.С., Кириленко Н.П. «Показатели центральной гемодинамики микроциркуляции и их взаимосвязь у больных железодефицитной анемией». Терапевтический архив, 1984. №11, Т.56, С. 46-48.*
4. *Волков В.С., Кириленко Н.П. «Об изменениях ЭКГ в покое и во время физической нагрузки у больных железодефицитной анемией». Клиническая медицина, 1986. Т. 64, №5. С.56-59.*
5. *Волков В.С., Кириленко Н.П., Лирман А.В., Стренев Ф.В. «Об изменении сердца при железодефицитной анемии. Клиническая медицина, 1986. Т. 64, №5. С.59-62.*
6. *Дворецкий Л.И. «Алгоритмы диагностики и лечения анемий» Русский медицинский журнал 2003. Т.11. №8. С. 427-434.*
7. *Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Малова Н.Е. «Выбор препаратов железа при ферротерапии железодефицитной анемии у детей» Русский медицинский журнал, 2003. Т.11, №1. С.38-42.*
8. *Крымский Л.Д. «Повреждение эритроцитов во время искусственного кровообращения». Архив патологии 1985. Т.47, вып. 7. С. 46-54.*
9. *Терещенко С.Н., Можина А.А. «Морфология эритроцитов при анемии после искусственного кровообращения (по данным сканирующей электронной микроскопии)». Грудная хирургия, 1982 . №3, С. 22-28.*
10. *«Лечение и профилактика железодефицитной анемии». Научный обзор.2001. С.11-16.*
11. *Coban E, Timuragaoglu A, Meriii M «Iron deficiency anemia in the elderly: prevalence and endoscopic evaluation of the gastrointestinal tract in outpatients». Acta Haematol.2003;110(1):25-8.*
12. *Leibovitz E, Harpaz D, Elly I, Klepfish A, Gavish D. «Persistent anemia in otherwise asymptomatic severe aortic stenosis: a possible indication for valve replacement». Isr Med Assoc J. 2004 Jul;6 (7) :400-2.*
13. *Luman W, Ng KL «Audit of investigations in patients with iron deficiency anaemia». Singapore Med J. 2003 Oct;44(10):504-10.*
14. *Niv E, Elis A, Zissin R, Naftali T, Novis B, Lishner M «Abdominal computed tomography in the evaluation of patients with asymptomatic iron deficiency anemia: a prospective study». Am J Med. 2004 Aug 1;117(3):193-5.*
15. *Stellon AJ, Kenwright SE. Iron deficiency anaemia in general practice: presentations and investigations. Br J Clin Pract. 1997 Mar;51(2):78-80*

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ГЕМОСТАЗА В ПРОГНОЗЕ МАССИВНОЙ АКУШЕРСКОЙ КРОВОПОТЕРИ

Д.В. Маршалов

Городской центр клинической гемостазиологии г. Саратов, Россия

THE ESTIMATION OF HEMOSTASIS ACTIVITY FOR THE FORECAST OF MASSIVE OBSTETRICS BLOODLOSS

D.V. Marshals

City Center on Clinical Hemostasiology, Saratov

Несмотря на определенные успехи в области снижения уровня материнской смертности в России, акушерские кровотечения остаются основной причиной смертности беременных, рожениц и родильниц [1]. Причем в ряде случаев эти кровотечения по этиологии не обусловлены травмой и патологией сократительной деятельности матки. Нередки случаи, когда при закономерно ожидаемом кровотечении (отделение плаценты, оперативное вмешательство) причиной, вызвавшей профузное кровотечение, угрожающее жизни пациентки, являются нарушения системы гемостаза. Степень опасности патологической кровопотери в родах в большой степени сопряжена с наличием экстрагенитальной патологии и гестоза, которые снижают адаптационные возможности организма беременной [2]. В связи с этим большой диагностический интерес представляют методы, оценивающие адаптационную способность системы гемостаза. Реализация данной задачи достигается использованием функциональных, нагрузочных тестов [3]. Можно предположить, что использование нагрузочной пробы глюкозой позволит более адекватно оценить адаптационные возможности гемостаза у беременных, и тем самым,

выступить в качестве значимого критерия прогноза акушерских кровотечений, тем более что по рекомендациям Американской диабетологической ассоциации и Американской коллегии акушеров и гинекологов, данный тест входит в обязательный перечень обследования беременных [4].

Целью исследования явилось изучение функционального состояния системы гемостаза у беременных с различной степенью риска акушерской кровопотери.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось среди 45 женщин, которые были равномерно разделены на 4 группы: группа 1 включала в себя беременных с прогнозируемой кровопотерей в физиологических пределах. Группы 2 и 3 объединяли беременных с патологической кровопотерей, при этом в группе 3 предполагалась массивная кровопотеря. В качестве контрольной (группа 4), была набрана группа здоровых небеременных женщин. Группы обследуемых пациенток сопоставлялись по возрасту, конституциональному статусу, соматическому и акушерскому анамнезу. Оценка степени риска определялась на основании разработанной нами прогностической шкалы путем анализа 74 параметрических и непараметрических признаков, отражающих групповую и индивидуальную резистентность, а также функционально-биохимических изменений сопоставляемых с классификационными признаками акушерской кровопотери.

Функциональную пробу проводили следующим образом: осуществляли взятие крови из кубитальной вены без наложения жгута с последующим смешиванием ее с 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении 9:1 соответственно. Проводилась нагрузочная проба глюкозой в дозе 75 грамм сухого вещества и через один час кровь бралась повторно. Кровь центрифугировали в течение 10 минут при 1000–1500 об/мин., затем полученную плазму переносили в другую пробирку.

Исследование системы гемостаза проводили пробирочным методом, а также с помощью планшетных наборов для экспресс-диагностики. Забор крови осуществлялся до введения антикоагулянтов, антиагрегантов и антиоксидантов. Анализ тромбоцитарного звена основывался на оценке количества и агрегационной способности тромбоцитов. Данные показатели определялись при помощи 2-канального лазерного анализатора агрегации тромбоцитов *«Biola-LA 230»* (Россия), сопряженного через интерфейс с IBM–совместимым компьютером по методу *Born G.V.R.* Для индукции агрегации использовали АДФ фирмы *«Технология-Стандарт»* (Барнаул) в концентрации 2,5 мкМ. Коагуляционный гемостаз определяли с помощью наборов, поставляемых *МНПЦ «Технология»* (Барнаул) на турбидиметрическом гемокоагулометре *«CGL 2110»* (Беларусь). Состояние фибринолиза изучали методом эуглобулинового лизиса. Методом электрокоагулографии, наряду с хронометрическими показателями, оценивали структурные характеристики кровяного сгустка. Исследование проводилось на отечественном электрокоагулометре *«Н-334»* (Краснодар). Для этого нами был введен новый расчетный показатель электрокоагулограммы, являющийся результирующей процесса свертывания крови, который позволяет оценить степень коагуляционных свойств образовавшегося сгустка:

$$SI = \frac{Am - Ao}{Am}, \text{ где:}$$

SI — структурный индекс, в усл.ед.; Am — максимальная амплитуда размаха, в мм; Ao — минимальная амплитуда размаха, в мм;

Нормальное значение, которого составляет 0,70±0,15 усл.ед., приближение значения к «0» указывает на декомпенсацию функции свертывающей системы крови, а увеличение до «1» на ее чрезмерную активацию.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ фонового состояния гемостаза у беременных показал, что в исследуемой системе регистрируются гиперкоагуляционный сдвиг гемостатического потенциала крови и ослабление фибринолиза. Полученные результаты существенно отличались от таковых группы контроля, что обусловлено адаптивной перестройкой гемостаза во время гестации и не противоречит литературным данным.

Данные, характеризующие изменения состояния гемостаза, при проведении нагрузочной пробы имели особенности и у беременных, и у женщин контрольной группы (**Табл. 1–4**).

При анализе данных, полученных при проведении нагрузочной пробы, выявлено, что хронометрические и структурные показатели, характеризующие состояние гемостаза в целом, за адаптивные пределы не выходили. Были констатированы два типа реакции: I — тип реакции характеризовался активацией прокоагулянтного и сосудисто-тромбоцитарного звеньев гемостаза с угнетением фибринолиза. При II типе реакции активация прокоагулянтного звена и угнетение фибринолиза сочеталось со снижением функциональной активности сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза.

Функциональная активность прокоагулянтного звена гемостаза при проведении нагрузочной про-

Таблица 1

Характер изменений показателей гемостаза при проведении функциональной пробы у женщин контрольной группы *(M ±m, ± σ)*

Показатели	Исходные значения *(n=15)*	Функциональная проба	
		I тип *(n=11)*	II тип *(n=4)*
T_1, (мин)	2,306±0,039 ±0,153	1,682±0,067 ±0,223***	2,025±0,025 ±0,050***###
T_2, (мин)	2,233±0,041 ±0,159	1,464±0,058 ±0,191***	6,025±0,125 ±0,250***###
T_3, (мин)	1,480±0,033 ±0,126	1,173±0,047 ±0,156***	1,350±0,050 ±0,100*#
T, (мин)	6,033±0,083 ±0,319	4,318±0,103 ±0,340***	9,400±0,168 ±0,337***###
SI, (абс. значение)	0,696±0,021 ±0,081	0,879±0,019 ±0,064***	0,905±0,019 ±0,039***
Количество тромбоцитов, ($\times 10^9$/л)	236,267±11,875 ±45,993	253,909±12,880 42,719	270,000±26,353 52,707
Степень агрегации тромбоцитов, (%)	55,660±1,137 ±4,405	74,991±2,269 ±7,525***	42,750±2,323 ±4,646***###
АПТВ, (с)	34,500±0,419 ±1,621	33,900±0,493 ±1,634	34,050±1,317 ±2,634
ПТВ, (с)	17,520±0,218 ±0,843	17,273±0,274 ±0,908	17,125±0,170 ±0,340
ТВ, (с)	19,000±0,324 ±1,254	18,764±0,521 ±1,726	18,625±0,449 ±0,899
фибриноген, (г/л)	3,253±0,069 ±0,269	3,227±0,069 ±0,228	3,350±0,132 ±0,265
Гепарин, (мкг/мл)	0,995±0,0002 ±0,001	0,987±0,001 ±0,027	0,953±0,0140 ±0,028*##
Антитромбин III, %	111,207±2,079 ±8,053	113,773±2,807 ±9,310	110,400±5,013 ±10,025
Фибринолиз, (мин)	7,6±0,744 ±2,879	8,864±1,079 ±3,578	13,000±1,080 ±2,160***##
Концентрация РФМК, (мкг/100мл)	3,340±0,084 ±0,325	3,427±0,125 ±0,415	3,575±0,246 ±0,492

*Примечание: Достоверность изменения по сравнению с исходными значениями: * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001; достоверность изменения по сравнению с I типом реакции: # — p<0,05, ## — p<0,01, ### — p<0,001.*

бы отмечалась однонаправленным характером, как при первом, так и при втором типе реакций имелся только активирующий эффект. Наиболее выраженная активация образования протромбиназы на проведение нагрузочной пробы имела место у беременных групп 1 и 2. Причем, достоверно значимые отличия исследуемых показателей по сравнению с исходными значениями отмечались как при I, так и при II типе реакции. В группе контроля достоверностью отличались показатели лишь подгруппы с реакцией I типа. В группе с прогнозируемой массивной кровопотерей достоверной динамики показателей ни при I, ни при II типе реакции отмечено не было.

Содержание тромбоцитов у беременных группы 1 при проведении нагрузочной пробы было в нормальных пределах, в группах с прогнозом патологической потери оно неуклонно снижалось, достигая минимальных значений у беременных группы 3. При изучении влияния нагрузочной пробы на изменения функциональной активности тромбоцитов, у беременных с I типом реакции отмечалась: исходная активация, высокая степень их готовности к агрегационному ответу и повышенная эффективность начального этапа развития АДФ–индуцированной агрегации тромбоцитов, увеличенная высоко эффективная общая агрегационная активность на фоне сниженной степени выраженности и эффективности тромбоцитарной реакции высвобождения. В группе беременных с прогнозируемой массивной кровопотерей, так же была отмечена сниженная стабильность образовавшихся тромбоцитарных агрегатов. Вероятно, это связано с длительно существующим высоким уровнем РФМК, что не противоречит данным литературы.

При исследовании особенностей функциональной активности тромбоцитов у беременных со II типом реакции наблюдалось: снижение агрегационной активности тромбоцитов и снижение стабильности образовавшихся тромбоцитарных агрегатов, на фоне исходно адекватной активации тромбоцитов. Причем снижение агрегации не являлось следствием уменьшения их числа, так как во всех исследованиях проводилась корректировка бедной тромбо-

Таблица 2

Характер изменений показателей гемостаза при проведении функциональной пробы у беременных I группы *(M ±m, ± σ)*

Показатели	Исходные значения *(n=15)*	Функциональная проба	
		I тип *(n=11)*	II тип *(n=4)*
T_1, (мин)	2,300±0,039 ±0,151	1,627±0,052 ±0,174***	1,950±0,087 ±0,173***##
T_2, (мин)	2,173±0,032 ±0,122	1,318±0,033 ±0,108***	6,100±0,308 ±0,616***###
T_3, (мин)	1,380±0,037 ±0,142	1,155±0,028 ±0,093***	1,500±0,071 ±0,141###
T, (мин)	5,853±0,060 ±0,233	4,100±0,071 ±0,237***	9,575±0,281 ±0,562***###
SI, (абс. значение)	0,806±0,001 ±0,031	0,994±0,0002 ±0,001***	0,975±0,013 ±0,025***
Количество тромбоцитов, ($\times 10^9$/л)	245,133±12,546 ±48,589	250,636±14,572 ±48,329	259,750±36,579 ±73,159
Степень агрегации тромбоцитов, (%)	62,013±3,389 ±13,125	86,564±4,255 ±14,111***	43,825±6,809 ±13,618*###
АПТВ, (с)	33,607±0,674 ±2,611	32,546±0,613 ±2,033	30,900±2,115 ±4,229
ПТВ, (с)	16,713±0,250 ±0,970	16,573±0,297 ±0,986	15,900±0,877 ±1,753
ТВ, (с)	19,220±0,419 ±1,625	18,846±0,339 ±1,123	18,250±1,124 ±2,249
фибриноген, (г/л)	3,393±0,210 ±0,815	3,409±0,188 ±0,624	3,725±0,475 ±0,950
Гепарин, (мкг/мл)	0,975±0,023 ±0,088	0,977±0,020 ±0,067	0,873±0,042 ±0,084*#
Антитромбин III, %	103,867±2,297 ±8,895	105,045±2,756 ±9,139	105,250±4,069 ±8,139
Фибринолиз, (мин)	10,333±1,569 ±6,079	14,273±1,804 ±5,985	15,500±3,926 ±7,853
Концентрация РФМК, (мкг/100мл)	4,900±0,721 ±2,792	3,591±0,386 ±1,281	3,250±0,144 ±0,289*

*Примечание: Достоверность изменения по сравнению с исходными значениями: * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001; достоверность изменения по сравнению с I типом реакции: # — p<0,05, ## — p<0,01, ### — p<0,001*

цитами плазмы, для стандартизации регистрации агрегационных кривых.

Анализ агрегатограмм показал, что у беременных с I типом реакции, наиболее высокие показатели степени агрегации тромбоцитов выявлены в подгруппе с риском массивной кровопотери по сравнению с пациентками групп 1 и 2 и группой контроля *(p<0,001)*. У беременных группы 2 показатели агрегации тромбоцитов так же были достоверно выше таковых групп 1 и 4. Анализируемые показатели у пациенток группы 1 и здоровых добровольцев достоверно не различались. При II типе самые низкие показатели агрегации были отмечены у женщин группы 3, однако, они не имели достоверных различий с аналогичными у небеременных. У пациенток групп 1 и 2 по сравнению с группами 3 и 4 способность тромбоцитов к агрегации была достоверно выше и не имела достоверных отличий друг от друга.

Межгрупповые различия по уровню естественных антикоагулянтов (антитромбин III, гепарин), на проведение нагрузочной пробы, большую величину клинического эффекта имели у пациенток высокого риска, тем не менее, не подтвержденную статистической достоверностью, что обусловлено в данном случае низкой численностью обследуемых групп.

Результаты исследования фибринолитической активности выявили ее глубокую депрессию практически у всех пациенток. При исследовании РФМК установили повышение их уровня у 100% беременных, причем нарастание их концентрации усиливало степень корреляции с прогнозом кровопотери *(p<0,001; r=0,5297)*.

В основе оценки расстройств функционального состояния сложной и многоуровневой системы гемостаза лежат представления об адаптационных, дезадаптивных и патологических изменениях в ее деятельности. При адаптационном процессе структурные и хронометрические параметры гемостаза имеют однонаправленные изменения — наблюдаются гиперкоагуляционные сдвиги в пределах адаптации [5]. При адаптационных и саногенетических реакциях организма человека изменения отдельных параметров состояния гемостаза могут выходить

Таблица 3

Характер изменений показателей гемостаза при проведении функциональной пробы у беременных II группы *(M ±m, ± σ)*

Показатели	Исходные значения *(n=15)*	Функциональная проба	
		I тип *(n=10)*	II тип *(n=5)*
T_1, (мин)	2,393±0,046 ±0,179	1,630±0,021 ±0,067***	1,880±0,049 ±0,109***###
T_2, (мин)	2,233±0,032 ±0,123	0,460±0,049 ±0,158***	6,600±0,032 ±0,071***###
T_3, (мин)	1,547±0,027 ±0,106	1,320±0,047 ±0,148***	1,680±0,020 ±0,045***###
T, (мин)	6,153±0,085 ±0,329	3,420±0,071 ±0,225***	10,160±0,060 ±0,134***###
SI, (абс. значение)	0,873±0,012 ±0,045	0,987±0,0002 ±0,001***	0,983±0,001 ±0,017**
Количество тромбоцитов, ($\times 10^9$/л)	224,467±11,117 ±43,055	229,500±10,973 ±34,698	248,800±13,540 ±30,277
Степень агрегации тромбоцитов, (%)	73,993±3,3558 ±13,780	94,103±1,034 ±3,279***	43,800±3,121 ±6,979***###
АПТВ, (с)	32,513±1,267 ±4,905	31,650±1,328 ±4,200	33,000±2,132 ±4,768
ПТВ, (с)	16,763±0,666 ±2,582	16,470±0,640 ±2,024	16,100±1,128 ±2,522
ТВ, (с)	19,667±0,488 ±1,889	19,600±0,559 ±1,768	19,140±0,768 ±1,717
фибриноген, (г/л)	3,047±0,182 ±0,706	3,060±0,213 ±0,674	3,140±0,293 ±0,654
Гепарин, (мкг/мл)	0,949±0,018 ±0,069	0,960±0,026 ±0,084	0,918±0,035 ±0,079
Антитромбин III, %	99,533±1,230 ±4,764	95,900±1,464 ±4,629	96,400±3,487 ±7,797
Фибринолиз, (мин)	10,347±1,554 ±6,117	18,150±2,137 ±6,758**	20,000±3,114 ±6,964**
Концентрация РФМК, (мкг/100мл)	6,800±0,389 ±1,509	11,080±1,074 ±3,396***	10,200±0,860 ±1,924***

*Примечание: Достоверность изменения по сравнению с исходными значениями: * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001; достоверность изменения по сравнению с I типом реакции: # — p<0,05, ## — p<0,01, ### — p<0,001*

за пределы диапазона нормальных величин, но все изменения носят однонаправленный характер и не приводят к значительным изменениям состояния гемостаза в целом.

Типологический анализ реакций гемостаза в условиях функциональной пробы у пациенток различных групп показал, что 2/3 женщин контрольной группы и беременных групп 1 и 2 на нагрузочную пробу ответили реакцией гемостаза I типа. У 1/3 обследуемых этих групп отмечался II тип реакции. Результаты проведенной пробы у пациенток группы 3 имели противоположное соотношение типов реакций. I тип реакции отмечался у 1/3 пациенток группы и у 2/ 3 — II тип реакции.

Итак, у большинства обследуемых нагрузочная проба вызывает стимуляцию процессов коагуляции крови. Регистрируемый сдвиг гемостатического потенциала и угнетение фибринолитической активности крови у женщин с I типом реакции нами трактовалось как естественные физиологические изменения гемостатического потенциала при реакции напряжения. Сдвиг в сторону гиперкоагуляции является проявлением первичной реакции гемостаза на действия, вызывающие состояние напряжения и может толковаться как часть общей адаптивной реакции, которая носит неспецифический характер. Полученные данные демонстрируют постоянство и первенство гиперкоагулемии, что подтверждает представления об участии гемокоагуляции в реакции напряжения, и определяет гемокоагуляционные сдвиги как часть этой реакции.

Как объяснить кажущуюся парадоксальность гемокоагуляционных изменений при реакции II типа? Ответная реакция гемостаза на проведение нагрузочной пробы, проявляющаяся изменениями гемостатического потенциала II типа может иметь, с нашей точки зрения, двойственное происхождение: стресс–нагрузка у пациентов с индивидуально обоснованным ограничением функциональных возможностей гемостаза приводит к быстрой смене начального периода гиперактивации системы к гипоактивации. Данный факт можно объяснить существованием интервалов колебаний гемостатического потенциала. Чем меньше интервал, тем боль-

Таблица 4

Характер изменений показателей гемостаза при проведении функциональной пробы у беременных III группы *(M ±m, ± σ)*

Показатели	Исходные значения *(n=15)*	Функциональная проба	
		I тип *(n=5)*	II тип *(n=10)*
T_1, (мин)	2,467±0,035 ±0,135	1,380±0,049 ±0,109***	2,260±0,040 ±0,126***###
T_2, (мин)	2,467±0,029 ±0,111	0,260±0,040 ±0,089***	7,950±0,133 ±0,419***###
T_3, (мин)	1,667±0,037 ±0,145	1,180±0,049 ±0,109***	1,540±0,048 ±0,151*###
T, (мин)	6,600±0,061 ±0,236	2,820±0,080 ±0,179***	11,750±0,168 ±0,532***###
SI, (абс. значение)	0,870±0,001 ±0,035	0,988±0,0002 ±0,0004***	0,916±0,017 ±0,054*###
Количество тромбоцитов, ($\times 10^9$/л)	215,331±20,465 ±79,261	248,800±13,540 ±30,277	198,900±23,994 ±75,876
Степень агрегации тромбоцитов, (%)	90,160±3,539 ±13,708	123,000±5,657 ±12,649***	40,840±3,383 ±10,697***###
АПТВ, (с)	33,733±0,645 ±2,691	31,100±0,668 ±1,493	32,900±1,312 ±4,149
ПТВ, (с)	16,667±0,639 ±2,475	15,180±0,809 ±1,809	16,970±0,566 ±1,791
ТВ, (с)	18,813±0,308 ±1,191	18,460±0,387 ±0,865	18,770±0,408 ±1,291
фибриноген, (г/л)	2,920±0,224 ±0,869	2,660±0,248 ±0,554	3,140±0,306 ±0,966
Гепарин, (мкг/мл)	0,927±0,017 ±0,065	0,862±0,022 ±0,053*	0,929±0,023 ±0,071#
Антитромбин III, %	92,600±1,687 ±6,533	95,400±1,720 ±3,847	86,800±2,687 ±8,496##
Фибринолиз, (мин)	13,267±2,243 ±8,689	22,400±1,166 ±2,608***	23,900±2,994 ±9,469**
Концентрация РФМК, (мкг/100мл)	9,067±0,514 ±1,989	18,000±0,707 ±1,581***	14,270±0,675 ±2,133***###

Примечание: Достоверность изменения по сравнению с исходными значениями: — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001; достоверность изменения по сравнению с I типом реакции: # — p<0,05, ## — p<0,01, ### — p<0,001*

ше вероятность выхода за его приделы. Иное дело, когда синхронная разнонаправленность изменений показателей коагулограммы (диссоциация) развивается в процессе длительной адаптации к стрессорному воздействию. Наступить это может, с нашей точки зрения, как следствие активации непрерывно осуществляющегося процесса свертывания крови. Это состояние, если оно сохраняется достаточно долго за счет усиленного потребления факторов свертывания, приводит к некомпенсируемому биосинтезом дефициту прокоагулянтов, что подтверждается состоянием плазменного звена гемостаза у беременных группы 3.

Таким образом, при изучении резервных возможностей гемостаза на экстремальный раздражитель, в частности, на нагрузочную пробу глюкозой, выявлено, что коагуляционные свойства крови изменяются по двум типам реакции. У большинства обследуемых пациенток наблюдается однонаправленный гиперкоагуляционный сдвиг показателей коагулограммы, что характеризует физиологическую реакцию системы на стресс.

Второй же тип реакции, отличается гиперкоагуляционно–гипоагрегационной диссоциацией и является маркером ограничения адаптивных возможностей гемостаза, и определяется как фактор риска реализации геморрагических осложнений. В условиях сопутствующей патологии (отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, тяжелое течение экстрагенитальных заболеваний, гестоз), при оперативном родоразрешении вероятность этой реализации возрастает многократно.

Изменение соотношения типов реакции у беременных группы 3 имеет также два варианта объяснения:

1. Истощение резервных механизмов гемостаза ввиду длительного стрессорного воздействия (гестоз, декомпенсированная форма течения экстрагенитальной патологии либо их сочетание).
2. Наличие системных нарушений адаптационных механизмов, вследствие вызванной гестозом дисинхронизации регуляторных систем.

Следственно, интенсивность гемокоагуляцион-

ных сдвигов после воздействия раздражителя может служить мерой адаптивных возможностей организма.

ВЫВОДЫ

1. Разработанный методологический подход к оценке функционального состояния гемостаза беременных позволяет определить резервные возможности исследуемой системы и степень риска реализации геморрагических осложнений.
2. Результаты проведенной пробы могут служить показанием к проведению специфической корригирующей терапии у пациентов с высокой степенью риска развития геморрагических осложнений, а также определить качественно-количественный состав инфузионно-трансфузионной терапии в периоперационном периоде. У беременных групп риска по кровотечению, результаты пробы могут являться показанием к проведению заготовки и применения аутологичных препаратов крови, а также отказаться от использования в интенсивной терапии острой массивной кровопотери синтетических коллоидных объемозамещающих растворов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Фролова О.Г. Материнская смертность в Российской Федерации в 1995 г. // Акуш. и гин. — 1997. — № 6. — С. 55.*
2. *Елютин Д.В. Периоперационный период при гестозе. // Автореф. дисс…. докт. мед. наук. Саратов. — 2001. — 31 с.*
3. *Справочник по функциональной диагностике. / Под ред. И.А. Кассирского. // М., Медицина. — 1970.*
4. *Федорова М.В., Краснопольский В.И., Петрухин В.А. Сахарный диабет, беременность и диабетическая фетопатия. // М., Медицина. — 2001. — 230 с.*
5. *Бышевский А.Ш., Кожевников В.Н. Свертываемость крови при реакции напряжения. // Свердловск., Средне-уральское книжное издательство. — 1986. — 173 с.*

ГЕМОСТАЗ И ЛИПИДЫ КРОВИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

А.Н. Ясаманова, М.Ю. Мартынов, Н.Н. Судмол

Российский Государственный Медицинский Университет, Москва

HEMOSTASIS AND LIPIDS IN ACUTE PERIOD OF ISCHEMIC STROKE

A.N. Jasamanova, M.J. Martynov, N.N. Sudmol

The Russian State Medical University, Moscow

Forty six patients were investigated in period of primary and repetitive ischemic stroke. Processes of haemostatic activation with strong disorder of procoagulantand thrombocytar hemostasis, deficit of endogenons anticoagulant and high activity of Willebrand factor and dislypidemia, prevalence in repetitive ischemic stroke. A course of combine antiaggregant and anticoagulant therapy with correction dislypoproteinemia is effective for secondary profilaxy of ischemic stroke.

Key words: *cerebrovascular disorders — stroke — hemostas — lipids*

В патогенезе острой сосудистой мозговой недостаточности определяющая роль отводится атеросклеротическим поражениям сосудов с нарушением целостности интимы и дисбалансу свертывающей и противосвертывающей систем крови [8-10]. Липопротеиды плазмы крови напрямую не участвуют в фибриногенезе, но влияют на тромбоцитарно-коагуляционный гемостаз и антикоагулянтную систему, что проявляется изменением синтеза простациклина, антитромбина III (АТ III), снижением продукции тканевого активатора плазминогена. Тканевой фактор, образующийся при разрыве и распаде атеросклеротических бляшек, а также обнаженный коллаген стимулируют тромбоциты с высвобождением аденозиндифосфата, который в свою очередь активирует гликопротеидные рецепторы IIβ/IIIα тромбоцитов, создавая условия для их агрегации. В тоже время, процесс тромбообразования зависит и от других факторов, прежде всего от повышения содержания фибриногена, фактора Виллебранда и фактора VII [1].

Цель исследования: проведение комплексного исследования плазменно-коагуляционных, тромбоцитарных маркеров гемостаза и липидов крови при первичном и повторном ишемическом инсульте с целью раннего выявления пациентов с пониженной чувствительностью к проводимой антиагрегантной терапии на примере ацетилсалициловой кислоты (АСК).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 46 больных с подтвержденным диагнозом ишемического инсульта (ИИ). Пациенты были разделены на две группы: группу 1 состави-

ли 30 человек с впервые развившимся ИИ (средний возраст 65,0±8,2 лет), группу 2 — 16 больных (средний возраст 67,0±4,6 лет) с повторным ИИ. По локализации инсульта обе группы не различались между собой. Каротидная система была вовлечена при первичном ИИ в 63,3 и при повторном — в 62,5% случаев; вертебрально-базилярная — в 30 и 31,2% соответственно; признаки одновременного поражения зоны кровоснабжения сосудов обеих систем регистрировались в 6,6 и 6,2% случаев. Основной причиной ИИ у 52% больных было сочетание артериальной гипертензии и атеросклероза, у 26% — атеросклероз сосудов головного мозга, у 15,2% — гипертоническая болезнь и в 6,5% случаев причиной развития ИИ был ревматизм. Инфаркт миокарда в анамнезе имели 21,7% больных, 34,7% обследуемых перенесли нарушение мозгового кровообращение. В 28,2% случаях определялись нарушения сердечного ритма, в 26% диагностирован сахарный диабет. Состояние неврологического статуса и его динамика оценивались на основании шкал, предложенных *Столяровой Л.Г. и соавт. (1982)*, *Orgogozo J.M. (1986)*; степень восстановления нарушенных функций оценивалась по шкале *Barthel D.W. (1965)* [5]. Всем больным наряду с вазоактивными, противоотечными, гипотензивными и метаболическими препаратами с первых дней заболевания назначалась АСК в дозе 100 мг в сутки.

Методы исследования включали оценку тромбоцитарного гемостаза по количеству и дискоидности тромбоцитов, спонтанной и индуцированной их агрегации на коллаген, АДФ, ристоцетин, тромбин, адреналин при помощи лазерного анализатора «*Biola*» (Россия) [2, 3]. В работе использовались наборы фирмы «РЕНАМ». В комплекс исследования плазменно-коагуляционного гемостаза входили: определение активированного частичного тромбопластинового времени (РТТ), измерение тромбинового времени (ТТ), концентрации фибриногена (Фг), активности АТ III, протеина С (ПС) по унифицированным методикам на аппарате «*DiaMed CD-4*» с использование реагентов производства «*DiaMed*» (Швейцария). Общий холестерин (ХС), триглицериды (TG), липопротеиды высокой плотности — HDL (ЛПВП) определяли в плазме, стабилизированной ЭДТА, на автоматическом цифровом фотометре «*PRIME E*» (Италия) при длине волны 500 нм, используя реагенты фирмы «*HUMAN*» Германия. В последующем производили расчет ЛПНП, ЛПОНП, коэффициента атерогенности [6]. Полученные при исследовании показатели гемостаза и липидов крови сравнивались с аналогичными данными больных контрольной группы, куда были включены пациенты с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) сходного возраста, находящихся на АСК терапии.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета программ «*SPSS 10*» фирмы «*SPSS Inc*» (1999) и «*STATISTICA*» фирмы «*StatSoft*» (1999).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая картина впервые развившегося ИИ складывалась из общемозговых и очаговых неврологических симптомов с явным преобладанием последних, которые определялись локализацией бассейна пораженного сосуда. Очаговая неврологическая симптоматика была представлена преимущественно двигательными нарушениями (снижение силы до 1–3 баллов); глазодвигательные расстройства в виде пареза взора в сторону очага наблюдалось у 3 больных, центральный парез лицевого и подъязычного нервов имел место у 32 больных. Расстройства поверхностной чувствительности по гемитипу выявлялись у 19 пациентов, глубокой чувствительности — у 6, афазические нарушения по типу моторной и сенсорной афазии определялись у 13 пациентов, дизартрия у 6, гемианопсия отмечалась в 7 случаях. Неврологический дефицит по шкале *Л.Г. Столяровой* составил 17,8 баллов, по *J.M. Orgogozo* — 47,5 баллов, степень самообслуживания по *D. Barthel* — 35 баллов. Развитие заболевания у 14 больных характеризовалось относительно медленным постепенным нарастанием неврологической симптоматики, у 11 — имел место «ундулирующий» и у 5 апоаплектиформный тип начала мозгового инсульта.

Повторные инсульты, включенные в анализ, в подавляющем проценте случаев развивались в зоне васкуляризации тех же сосудов и в 75% случаях преимущественно возникали на протяжении первого года после предыдущего нарушения мозгового кровообращения. Средний балл при оценке степени неврологического дефицита по шкале *Л.Г. Столяровой* на момент поступления составил 22,5 балла, по *J.M. Orgogozo* — 32,5 балла, степень самообслуживания по *D. Barthel* — 25 баллов.

Гемостаз и липиды крови в первые сутки ишемического инсульта

При анализе параметров плазменно-коагуляционного гемостаза было установлено, что в первые сутки впервые возникшего ИИ регистрировалось укорочение РТТ (23,3±4,0 сек) и ТТ (13,1±2,2 сек.); уровень Фг составил в среднем 5,7±0,8 г/л (**табл. 1**). У больных же с повторным ИИ определялось достоверное укорочение базисных коагуляционных

Таблица 1

Динамика показателей плазменно-коагуляционного гемостаза в остром периоде первичного и повторного ишемического инсульта

Дни исследования / Параметры	контроль (*n=10*)	1–3 сутки Первичый ИИ (*n=30*)	1–3 сутки Повторный ИИ (*n=16*)	20–25 сутки Первичый ИИ (*n=30*)	20–25 сутки Повторный ИИ (*n=16*)
РТТ, сек	33,3±0,3	23,3±4,0***	19,8±3,9**	27±4,4***	25,5±3,5
РТ, сек	92,3±4,5	108±2,8***	107±8,2	91±2,3	96±4,8
ТТ, сек	18,7±2,3	13,1±2,2***	11,2±3,0*	14,8±1,5***	12,4±1,2**
Фг, г/л	4,3±1,2	5,7±0,8***	5,6±0,9	4,9±0,8	5,4±1,4
ПС, %	96,6±3,2	65,5±5,4***	59±4,7*	70% —92,4±3,7 30% —78,0±3,4**	79±5,5*
АТ III, %	104,1±3,5	86±7,2***	84±4,5	80% —96±4,8 20% —84±4,6**	80,5±4,2*

*Примечание: Достоверность различий по сравнению с контрольной группой: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001*

тестов — РТТ (19,8±3,9 сек, *p<0,01*), ТТ (11,2±3,0 сек, *p<0,01*), гиперфибриногенемия (5,6±0,9 г/л). Среднее содержание ПС при впервые возникшем ИИ составило 65,5±5,4% и АТ III — 86,0±7,2%, в то время как при повторном ИИ активность эндогенных антикоагулянтов была ниже и недостоверно значима (соответственно 59±4,7% и 84,0±4,5%). На фоне проводимого лечения в острейшем периоде первичного ИИ высокая индуцированная тромбоцитарная активность встречалась реже. В небольшом проценте случаев (16,6%) регистрировалась выше нормы адреналин индуцированная агрегация тромбоцитов (69,3±3,8%), у 20% больных определялась гиперагрегация тромбоцитов на АДФ (82,5±4,4%), в 26,6% — на коллаген (75,0±2,2%) и в 30% — на ристоцетин (73,4±2,8%). Спонтанная агрегация тромбоцитов в среднем составила 3,2±0,2%. Активность фактора Виллебранда на фоне проводимой терапии составила в среднем 108,0±4,4% и достоверно не отличалась от значений контрольной группы.

При рассмотрении показателей тромбоцитарного гемостаза в первые дни повторного ИИ обращало на себя внимание исходно низкая дискоидность тромбоцитов (1,3±0,9%) и достоверно высокая спонтанная агрегация по сравнению с первичным ИИ (5,1±0,8%, *p<0,01*). Индуцированная агрегационная активность на АДФ (76,5±5,8%; *p<0,05*), ристоцетин (88,0±5,9%, *p<0,05*) и коллаген (75,0±5,6%, *p<0,01*) достоверно превышала аналогичные показатели контрольной группы (**табл. 2**). Активность фактора Виллебранда при повторном инсульте была выше, чем при первичном и составила 124,0±8,1% *(p<0,05)*.

Исследование липидов в первые сутки впервые возникшего нарушения мозгового кровообращения и повторного ИИ выявило умеренное повышение ХС (5,4±0,6 и 5,4±0,5 ммоль/л), ЛПНП (2,7±0,4 и 2,9±0,8ммоль/л), ЛПОНП (1,2±0,1 и 0,8±0,3 ммоль/л), ТГ(2,2±0,8 и 2,15±0,5 ммоль/л) и низкую активность ЛПВП (1,6±0,1 и 1,4±0,4 ммоль/л).

К моменту выписки стабилизировались показатели общей гемодинамики, как правило, сохранялись очаговые симптомы с повышением мышечного тонуса и снижением мышечной силы до 2–4 баллов в ноге и 3–4 баллов в руке, оставались афатические расстройства. Неврологический дефицит при первичном инсульте по шкале *Л.Г. Столяровой* равнялся 14 баллов, по *J.M. Orgogozo* — 75 баллам, степень самообслуживания по *D. Barthel* к концу курса лечения составила 60,5 балла. Оценка неврологических расстройств при повторном инсульте по шкале *Л.Г. Столяровой* к моменту выписки составила 15 баллов, по *J.M. Orgogozo* — 60 баллов, по *D. Barthel* — 52,4 балла.

Гемостаз и липиды крови к концу острого периода ишемического инсульта

К концу острого периода впервые возникшего ИИ на фоне проводимой терапии определялось удлинение основных параметров коагуляционного гемостаза по сравнению с первыми сутками заболевания. Так РТТ составило в среднем 27,0±4,4 сек., ТТ — 14,8±1,5 сек., отмечалось недостоверное снижение концентрации Фг — 4,9±0,8 г/л *(p=0,0721)*. Активность физиологических антикоагулянтов достоверно повысилась у всех больных по сравнению с первыми сутками заболевания. При первичном ИИ в 70% случаях активность ПС (92,4±3,7%) и 80% случаях содержание АТ III (96,0±4,8%) были в пределах физиологических колебаний и достоверно не отличались от показателей контрольной группы. В то же время в 30 и 20% наблюдений соответственно содержание эндогенных антикоагулянтов было достоверно ниже параметров контрольной груп-

Таблица 2

Динамика тромбоцитарного гемостаза в остром периоде первичного и повторного ишемического инсульта

Дни исследования / Параметры	контроль (*n=10*)	1–3 сутки Первичый ИИ (*n=30*)	1–3 сутки Повторный ИИ (*n=16*)	20–25 сутки Первичый ИИ (*n=30*)	20–25 сутки Повторный ИИ (*n=16*)
форма тромбоцитов	5,6±1,7	2,1±0,12***	1,3±0,9*	2,8±0,8***	2,6±1,2
кол-во трц тыс.×10^9	234,0±14,6	220,0±18,5*	230,0±23,0	240,0±12,8	207,0±38
фактор Виллебранда, %	98,0±7,2	108,0±4,4***	124,0±8,1*	123,0±6,5***	132,0±4,5
САТ, %	2,0±0,3	3,2±0,2***	5,1±0,8*	2,4±0,5*	3,4±1,7*
ИАТ на адреналин, %					
высокие значения		16,6%69,3±3,8***	100%60,5±5,5*	10%63,4±2,7**	100%60,2±4,3*
Нормальные значения		36,6%51,2±2,5		48%53,5±3,2	
низкие значения	38,2±3,4	46,6%29,6±4,2		42%32,6±3,2	
ИАТ на АДФ, %					
высокие значения		20%82,5±4,4***	100%76,5±5,8*	20%84,3±3,9**	100%78±3,1*
Нормальные значения		40%53,9±2,2		40%58,2±2,7*	
низкие значения	41,2±2,9	40%28,7±3,2		40%36,2±3,5	
ИАТ на ристоцетин, %					
высокие значения		30%73,4±2,8***	100%88±5,9*	36,6%85,2±6,4***	100%82,5±4,6*
Нормальные значения		23,3%56,2±1,8		33,3%58,2±7,4	
низкие значения	39,8±5,4	46,6%28,6±2,4		30%28,7±4,2***	
ИАТ на коллаген, %					
высокие значения		26,6%75,0±2,2***	100%75,0±5,6*	10%79,6±4,3***	100%69,5±6,3**
Нормальные значения		36,6%63,5±2,5		48%55,5±2,8	
низкие значения	35,9±2,5	36,6%28,8±3,2		42%23,4±5,4***	

*Примечание: достоверность различий: * p<0, 05, ** p<0, 01, *** p<0, 05*

пы. Активность ПС составила 78,0±3,4% *(p<0,001)* и АТ III — 84,0±4,6% *(p<0,001)*.

К завершению острого периода повторного ИИ показатель РТТ составил 25,5±3,5 сек и достоверно не отличался от аналогичных показателей у больных с впервые возникшим ИИ *(p=0,320)*. ТТ к концу третьей недели заболевания по сравнению с первыми днями удлинялось недостоверно с 11,2±3,0 сек до 12,4±1,2 сек *(p=0,726)*, однако было достоверно меньше при сравнени с впервые возникшим ИИ *(p<0,01)*. Концентрация Фг составила 5,4±1,4 г/л и достоверно не отличалась от аналогичных параметров в группе больных первичным ИИ. На протяжении всего острого периода повторного ИИ определялось низкое содержание физиологических антикоагулянтов. Их активность на 3 недели заболевания составила соответственно 79,0±5,5 и 80,5±4,2% и была достоверно ниже, чем у больных с первичным ИИ *(p<0,05)*.

Динамика тромбоцитарного звена гемостаза к концу острого периода первичного ИИ характеризовалась повышением дискоидности тромбоцитов (2,8±0,8) и снижением спонтанной агрегации тромбоцитов (2,4±0,5%, *p<0,05*). При индуцированной агрегации в подавляющем проценте случаев определялась нормальная, либо пониженная агрегация тромбоцитов на адреналин (90%), коллаген (90%), АДФ (80%) и ристоцетин (63,3%). Однако не у всех больных происходило уменьшение функциональной активности тромбоцитов. В 10% случаев сохранялась их гиперактивность на адреналин и коллаген (соответственно 63,4±2,7 и 79,6±4,5%) , в 20% случаев на АДФ (84,3±3,9%) и в 36,6% — на ристоцетин (85,2±6,4%), что свидетельствовало о пониженной чувствительности тромбоцитов к проводимой антиагрегантной терапии.

При повторном, как и при впервые возникшем ИИ, регистрировалось нарастание дискоидности тромбоцитов (2,6±1,2, *p<0,01*) и активности фактора Виллебранда в крови (132,0±4,5%). К завершению острого периода повторного ИИ, несмотря на прием АСК, определялась повышенная спонтанная (3,4±1,7%) и индуцированная активность тромбоцитов на адреналин (60,2±4,3%), АДФ (78,0±3,1%), ристоцетин (82,5±4,6%) и коллаген (69,5±6,3%).

Таблица 3

Динамика показателей липидного обмена в остром периоде первичного и повторного ишемического инсульта

Дни исследования / Параметры	контроль (*n=10*)	1–3 сутки Первичый ИИ (*n=30*)	1–3 сутки Повторный ИИ (*n=16*)	20–25 сутки Первичый ИИ (*n=30*)	20–25 сутки Повторный ИИ (*n=16*)
ХС	4,3±0,18	5,4±0,6***	5,4±0,5	5,3±0,4***	5,9±1,2*
ЛПВП	2,65±0,32	1,6±0,1***	1,4±0,4*	2,1±0,2***	1,4±0,6**
ТГ	1,13±0,17	2,2±0,8***	2,15±0,5	1,7±0,5**	2,7±1,1*
ЛПНП	1,78±0,12	2,7±0,4***	2,9±0,8	2,6±0,3***	2,5±0,6
ЛПОНП	0,5±0,13	1,2±0,1***	0,8±0,3**	0,92±0,2***	1,2±0,2**
Катерогенности	1,35±0,2	2,3±0,4***	3,6±0,3**	2,3±0,4***	2,1±0,5

*Примечание: достоверность различий: * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,05*

Результаты исследования липидов крови к концу острого периода первичного ИИ показали отсутствие изменений содержания ХС (5,3±0,4 ммоль/л). Определялось недостоверное снижение ЛПНП (2,6±0,3 ммоль/л; *p=0,069*) и ЛПОНП (0,92±0,2 ммоль/л), TG (1,7±0,5 ммоль/л, *p>0,05*) и повышение ЛПВП (2,1±0,2 ммоль/л; *p>0,05*) по сравнению с первыми днями заболевания.

К завершению острого периода повторного ИИ среднее содержание ЛПОНП возросло и в среднем составило 1,2±0,2 ммоль/л, что было достоверно выше, чем в группе больных с первичным ИИ *(p<0,01)*. На протяжении всего периода повторного ИИ регистрировался высокий уровень TG, который, несмотря на проводимую терапию, повышался с 2,15±0,5 до 2,7±1,1 ммоль/л (**табл. 3**). Среднее содержание TG в крови к концу острого периода мозгового инсульта в группе больных с повторным ИИ был достоверно выше, чем у больных с первичным ИИ *(p<0,05)*. Также на протяжении всего периода повторного ИИ выявлялось достоверно низкое содержание в крови ЛПВП (1,4±0,6 ммоль/л) по сравнению с впервые развившимся заболеванием *(p<0,01)*.

Проведенный сравнительный бивариантный корреляционный анализ между изучаемыми параметрами крови при первичном и повторном мозговом инсульте показал, что к завершению острого периода заболевания у пациентов с повторным ИИ имеют место значимые и сильные корреляционные взаимосвязи между параметрами гемостаза по сравнению с первичным. Коэффициент корреляции между РТ и РТТ составил *r=–0,971 (p=0,001)* против *r=–0,431 (p=0,0040)*, выявляемый при первичном ИИ, что свидетельствовало о превалировании коагуляционной активности при повторном ишемическом инсульте. Сохранялась значимая достоверная корреляционная взаимосвязь между ТТ и Фг, коэффициент корреляции которой при первичном инсульте составил *r=–0,502 (p=0,0009)* против *r=–0,845 (p=0,002)*, регистрируемый при повторном нарушении мозгового кровообращения. Имеющая место отрицательная корреляционная взаимосвязь между ПС и фактором Виллебранда при первичном инсульте составила *r=–0,762 (p=0,002)* против *r=–0,880 (p=0,0015)*, выявляемая при повторном заболевании, что свидетельствовало о низкой активности эндогенного антикоагулянта при высоком содержании в крови фактора Виллебранда. Взаимосвязь между спонтанной тромбоцитарной активностью и агрегацией тромбоцитов на ристоцетин была выше при повторном ИИ, коэффициент корреляции которой составил *r=+0,647 (p=0,023)* против — *r=+0,500 (p=0,0041)*, имеющий место при первичном мозговом инсульте. Также при повторном заболевании, несмотря на прием АСК, регистрировались достоверно высокие корреляционные взаимосвязи между агрегацией тромбоцитов на АДФ и спонтанной активностью тромбоцитов *(r=+0,535; p=0,036)*, ристоцетином *(r=+0,945; p=0,015)*, в то время как при первичном ишемическом инсульте они были меньше выражены (соответственно *r=+0,463; p=0,016* и *r=+0,550; p=0,012*), что подтверждало сохранение высокой тромбоцитарной активности на фоне приема антиагрегантного препарата. Следует особо выделить регистрируемые отрицательные значимые корреляционные взаимосвязи, которые выявлялись исключительно при повторном мозговом инсульте и не определялись при первичном. Это между фактором Виллебранда и активностью ПС *(r=–0,880; p=0,015)* и АТ III *(r=–0,608; p=0,036)*, а также между содержанием в крови фактора Виллебранда и дискоидностью тромбоцитов *(r=–0,612; p=0,034)*. Эти сильные отрицательные взаимосвязи свидетельствовали о том, что при усиленном выходе факто-

ра Виллебранда из эндотелия в кровь, происходило снижение дискоидности тромбоцитов, что, в свою очередь, ухудшало реологические свойства крови. Высокий уровень фактора Виллебранда, как было отмечено выше, сочетался с дефицитом эндогенных антикоагулянтов и еще больше повышал гемокоагуляционный потенциал крови.

У больных с повторным ИИ установлены положительные корреляции между триглицеридами и агрегацией тромбоцитов на АДФ *(r=+0,719; p=0,045)*, на ристоцетин *(r=+0,990; p=0,002)*, между коэффициентом атерогенности и агрегацией тромбоцитов на АДФ *(r=+0,998; p=0,036)* и отрицательная взаимосвязь между фактором Виллебранда и концентрацией ЛПВП *(r=–0,582, p=0,001)*. То есть полученные результаты могут указывать на то, что гипертриглицеридемия может способствовать активации факторов свертывании крови, стимулировать в тромбоцитах синтез тромбоксана А2, в результате чего они становятся более чувствительны к действию агрегирующих факторов и усиленная их агрегация наступает при более низких концентрациях [1, 7, 12]. Липопротеин α в силу своей гомологии с тканевым активатором плазминогена может ингибировать физиологические свойства последнего, и способствовать тромбозу мозговых сосудов [13].

Таким образом, при повторном ИИ, несмотря на прием АСК, превалируют процессы гемостатической активации, как в тромбоцитарном, так и плазменно-коагуляционном его звеньях, регистрируется выраженный дефицит эндогенных антикоагулянтнов и высокая активность фактора Виллебранда в сочетании с гипертриглицеридемией и увеличением в крови липопротидов низкой плотности. В целях повторной профилактики ишемического инсульта рекомендуется проведение сочетанной антиагрегантной терапии, либо комбинированный прием антикоагулянтных и антитромбоцитарных препаратов с одновременной коррекцией липидов крови. Для достижения оптимальных липидных параметров необходимо назначать ингибиторы синтеза холестерина или другие гиполипидемические средства (фибраты), которые не только корректируют липиды крови, но и вызывают другие положительные эффекты, в частности снижают агрегацию тромбоцитов, улучшают функцию эндотелия, повышая, таким образом, кровоток в различных сосудистых бассейнах.

Сравнительное изучение параметров гемостаза и липидного обмена у больных с первичными и повторными инсультами ещё раз подтвердило их значимость как факторов риска в развитии повторных нарушений мозгового кровообращения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Балуда В.П., Балуда М.В., Гольдберг А.П. Претромботическое состояние. // Тромбоз и его профилактика. — 1999. — 297 с.*
2. *Габбасов З.А., Попов Е.Г., Гаврилов И.Ю. Новый высокочувствительный метод анализа агрегации тромбоцитов // Лаб. дело. — 1989. — № 1. — с. 15-18.*
3. *Габбасов З.А., Попов Е.Г., Гаврилов И.Ю., Позин Е.Я., Маркосян Р.А. Новый методический подход к исследованию агрегации тромбоцитов in vitro. // БЭБМ. — 1989. — № 10. — с. 437–439.*
4. *Гаврилов О.К., Макаров В.А., Лагутина Н.Я. Актуальные проблемы гемостаза в клинической практике. // М. — 1987. — 181 с.*
5. *Гусев Е.И., Скворцова В.И., Чекнева Н.С. и др. Лечение острого мозгового инсульта (Диагностические и терапевтические алгоритмы). // М. — 1997.*
6. *Каркушенко Н.Н. Фармакологические основы терапии. // М., Медицина. — 1996.*
7. *Кудряшова О.Ю., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Есть ли основания говорить о «вторичном рождении» фибратов? // Фарматека. — 2003. — № 12. — с. 8-17.*
8. *Суслина З.А., Танашян М.М., Ерофеева А.В., Ионова В.Г. «Особенности гемостатической активности и факторы церебральной эмболии при кардиоэмболическом инсульте. // Ж. неврологии и психиатрия им. С.С. Корсакова. — 2003. — вып. 9. — с. 138.*
9. *Танашян М.М. Ишемические инсульты и основные характеристики гемореологии, гемостаза и фибринолиза. // Автореф. дисс… докт. мед. наук. — 1997. — 47 с.*
10. *Танашян М.М., Ионова В.Г. Малые ишемические инсульты: гемореология и гемостаз. // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2003. — вып. 9. — с 138.*
11. *Ridker P.M., Manson J.E., Buring J.E. et al. The effect of chronic platelet inhibition with low-dose aspirin on atherosclerotic progression and acute trombosis: clinical evidence from the Physicicians Health Study. // Am. Heart J. — 1991. — vol. 122(6). — p. 1588-1592.*
12. *Roche H.M., Gibney M.J. The impact of postprandial lipemia in accelerating atherothrombosis. // J. Cardiovasc. Rick. — 2000. — vol. 7. — p. 317-24.*
13. *Bowman T.S., Sesso H.D., Ma J. et al. Cholesterol and the risk of ischaemic stroke. // Stroke. — 2003. — vol. 12, suppl. 34. — p. 2930-2934.*

аренда сервера
от $95/мес.

установка сервера
$25/мес. за1U

подключение к сети
$65/мес.

цена за 1Гб от $25

*все налоги включены

ZENON N.S.P.
www.zenon.net

Размещение серверов в Центре хранения и обработки данных:

- опорная сеть 1 Гбит/с
- бесперебойное электропитание с двойным резервированием и ДГУ
- система климатического контроля
- круглосуточный мониторинг оборудования
- круглосуточная техническая поддержка
- балансировка нагрузки, фильтры и другие дополнительные услуги

тел:(095) 232-3797
www.host.ru
e-mail: access@zenon.net

ПРАКТИКА

ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕМОСТАЗА В ПРАКТИКЕ ВРАЧА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Н.А. Бутунина, Г.П. Гладилин

Кафедра клинической лабораторной диагностики ФПК и ППС, Саратовский Государственный медицинский университет

HEMOSTASIOLOGIC ASSAYS IN THERAPEUTIC PRACTICS

N.A. Boutunina, G.P. Gladilin

Clinical Laboratory Diagnostic Dept., Saratov State Medical University

Вопрос нарушений агрегатного состояния крови в терапевтической практике имеет важное значение как в связи с широким их распространением, так и высоким удельным весом этой патологии в общей структуре причин летальности среди взрослого населения.

Несмотря на успехи в изучении системы гемостаза в клинике, все еще возникают трудности в диагностике предтромботического состояния и скрыто протекающих тромбозов, как по картине клинических симптомов, так и по данным лабораторных исследований системы свертывания крови.

В настоящее время все большее значение придается нарушениям гемокоагуляции в патогенезе различных заболеваний. Вместе с тем клиника обогатилась препаратами, позволяющими активно воздействовать на гемостаз, как в его сосудисто-тромбоцитарном, так и в плазменном звене и практически на всех этапах свертывания.

Возникновение и развитие нарушений системы свертывания крови зависит от состояния стенки сосудов, тромбоцитарного, плазменного компонентов, реологических свойств крови, показателей гемодинамики, а также от многообразных факторов и ятрогенных воздействий [1].

Сегодня можно клинически диагностировать и геморрагические проявления, и тромбообразование, но точно поставить диагноз возможно только с помощью лабораторных методов исследования. Кроме того, благодаря им стала доступной диагностика потенциальных возможностей к избыточной кровоточивости или тромбообразованию [1]. Основные гемокоагуляционные показатели можно использовать в качестве ориентировочной оценки стадий и степени тяжести течения различных заболеваний. Поэтому в протокол обследования больных наряду с другими обязательными мероприятиями все чаще включается коагулограмма.

Целью работы явилась оптимизация коагулологических исследований у больных терапевтического профиля Саратовской областной клинической больницы (ОКБ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В коагулологическом отделе клинико-диагностической лаборатории ОКБ г.Саратова выполняются следующие исследования: активированное время рекальцификации (АВР), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ) с расчетом протромбинового индекса (ПТИ) и Международного нормализованного отношения (МНО), тромбиновое время, количество фибриногена, растворимых фибрин-моно-мерных комплексов (РФМК), этаноловый и протаминсульфатный тесты, фибринолитическая активность (ФА), активность антитромбина III (АТIII), агрегационная активность тромбоцитов, определение волчаночного антикоагулянта (ВА).

В распоряжении коагулологического отдела находится коагулометр CGL 2110 фирмы «SOLAR», агрегометр «Thromlite 1006A», термостатируемые водяные бани на 37°С и 56°С. Используются реактивы фирм «Ренам» (г.Москва), «Технология-Стандарт» (г.Барнаул).

Определение количества тромбоцитов и времени свертывания крови (ВСК) производится отделом гематологических исследований.

На первом этапе был проведен анализ объема и структуры гемостазиологических тестов, выполненных отделом коагулологии для терапевтических отделений за период 2001–2004гг (**таблица 1**).

На втором этапе мы использовали анкетирование врачей как наиболее быстрый и достоверный способ оценки мнений клиницистов о роли исследований системы гемостаза в терапевтической практике, в котором приняли участие 45 специалистов из отделений кардиологии, ревматологии, пульмонологии, терапии, нефрологии и эндокринологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Количество исследований показателей гемостаза в 2004 году значительно превысило таковые в 2001 (на 31%). Причем наиболее существенно увеличилось число коагулограмм(в 2,5 раза). Определение фибриногена в количественном отношении прак-

Таблица 1

Исследования системы гемостаза, выполненные с 2001 по 2004гг.

№ п/п	Название исследования	2001		2002		2003		2004	
		Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
1	Коагулограмма	168	5,37	310	10,00	552	15,40	588	16,08
2	Фибриноген	2460	78,57	2223	71,68	2466	68,81	2425	66,27
3	ПТИ	311	9,93	348	11,22	321	8,96	370	10,11
4	Волчананочный антикоагулянт	192	6,13	220	7,10	245	6,83	276	7,54
5	Всего	3131		3101		3584		3659	

тически не изменилось, хотя его удельный вес в общей структуре показателей свертывания крови уменьшился.

Все исследования в зависимости от результатов были разделены на две группы: с нормальными значениями и с отклонениями от нормы. Количество исследований из первой группы в 2003 году увеличилось на 33,4% по сравнению с 2001 годом. В 2004 году количество нормальных результатов тестов сократилось на 18,9% по сравнению с 2001 годом.

С большой вероятностью можно утверждать, что это связано с внедрением исследований, позволяющих оценить состояние сосудистой стенки: манжеточная проба, характеризующая антитромбогенную активность, и определение количества циркулирующих эндотелиальных клеток, являющихся маркером повреждения сосудистого эндотелия.

Проблема диалога «клиника – лаборатория» волнует в настоящее время многих специалистов[2, 3, 4, 5], ведь какие бы действия не предпринимались в лаборатории по улучшению ее деятельности, конечная оценка эффективности работы остается за клиницистами. Именно их убежденность в степени точности лабораторных результатов, наряду с другими, в том числе и очень субъективными оценками, определяет рейтинг лаборатории в глазах врачей[5]. В связи с этим появилась необходимость реализовать такие функции лаборатории, как оценка полезности и клинической важности проводимых исследований, помощь в их клинической интерпретации и обучение врачей, назначающих эти исследования[2].

Как показал анализ анкетирования, из показателей гемостаза чаще назначаются определение количества фибриногена и тромбоцитов. С нашей точки зрения это связано с тем, что фибриноген служит для контроля течения воспалительного процесса, а тромбоциты являются обязательным компонентом гемограммы. Хотя оба показателя несут огромную информацию при диагностике гемостазиопатий.

К назначению коагулограммы, состоящей из 6–11 тестов, требуется особый подход, продиктованный дороговизной реактивов.

Это объясняет тот факт, что большинство опрошенных клиницистов (84,4%) назначают коагулограмму только тяжелым больным. Среди показаний к ее назначению практически все врачи (91,2%) указали клинические проявления нарушений гемостаза: кровотечение, тромбоз, ДВС-синдром. 60% терапевтов назначают расширенное исследование гемостаза при изменениях со стороны других лабораторных показателей: тромбоцитопения, анемия, удлинение или укорочение ВСК.

Однако все специалисты отметили необходимость в коагулограмме при большинстве нозологических форм.

Какова же степень клинической полезности коагулограммы? Для 77,6% клиницистов важно лишь заключение коагулолога и значение 2-3 тестов. Оказалось, что только 32,4% опрошенных врачей используют результаты коагулограммы при дифференциальной диагностике и постановке диагноза. Еще реже коагулограмма влияет на выбор лекарственной терапии.

Повторное коагулологическое исследование проводилось лишь у 8% пациентов, хотя динамическое наблюдение имеет огромное диагностическое значение особенно при ведении больных с хронической патологией.

Таким образом, с целью ограничения многочисленных исследований, результаты которых не используются для принятия медицинских решений или вообще остаются невостребованными, оправданным было бы применение стандартных протоколов диагностики и лечения типовых форм патологии [3, 4, 6, 7].

Прежде всего, врач должен определить возможную степень выраженности нарушений гемостатических функций. Для этого уточняют:

1) давность, темп развития и генез (наследственный, приобретенный) заболевания;
2) тип кровоточивости (гематомный, микроциркуляторный, смешанный, васкулитно-пурпурный, микроангиоматозный); тромбоза (венозный, артериальный, смешанный) или тромбогеморрагии;
3) условия, обстоятельства, фоновые заболевания и воздействия, предшествующие возникновению патологии;

4) применение лекарственных средств в предшествующий развитию патологии период.

Далее решается вопрос, в каком направлении должно идти исследование гемостаза:

1. Диагностика геморрагофилий, геморрагий, дифференциальная, диагностика геморрагических диатезов.
2. Диагностика тромбофилии.
3. Диагностика синдрома ДВС.
4. Контроль антикоагулянтной терапии.

Приведем основные лабораторные тесты, применяемые в различных клинических ситуациях.

Диагностика геморрагофилий и геморрагических диатезов:

- количество тромбоцитов,
- агрегация тромбоцитов с АДФ, тромбином, коллагеном, ристоцетином,
- активированное частичное тромбопластиновое время,
- протромбиновое время.

Диагностика тромбофилии:

- количество тромбоцитов,
- агрегация тромбоцитов с АДФ,
- активированное частичное тромбопластиновое время,
- количество фибриногена,
- растворимые фибрин-мономерные комплексы,
- фибринолитическая активность крови,
- определение антитромбогенных свойств стенки сосудов с помощью манжеточной пробы [1],
- волчаночный антикоагулянт (при выявленной тромбоцитопении).

Диагностика ДВС-синдрома:

- количество тромбоцитов,
- активированное частичное тромбопластиновое время,
- тромбиновое время,
- количество фибриногена,
- активность антитромбина III,
- растворимые фибрин-мономерные комплексы,
- этаноловый, протамин-сульфатный тесты,
- фибринолитическая активность.

Контроль гепаринотерапии:

- время свертывания крови,
- активированное частичное тромбопластиновое время,
- количество тромбоцитов,
- активность антитромбина III,
- растворимые фибрин-мономерные комплексы.

Контроль терапии непрямыми антикоагулянтами:

- протромбиновое время с расчетом Международного Нормализованного Отношения,
- растворимые фибрин-мономерные комплексы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Балуда В.П., Деянов И.И., Балуда М.В. с соавт. Профилактика тромбозов. Саратов: Издательство Саратовского ун-та, 1992.*
2. *Меньшиков В.В. Взаимодействие клиники и лаборатории: цели, принципы, практика. Клиническая лабораторная диагностика,1998. №10, с.19-21.*
3. *Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Рационализация взаимодействия клиницистов и лаборатории на примере опыта работы медицинского центра ЦБ РФ. Клинич. лабораторная диагностика, 2001, №12, с.44.*
4. *Назаренко Г.И., Полубенцева Е.И., Кишкун А.А. Современные подходы к повышению эффективности использования возможностей лаборатории. Клин.лаб.диагностика,2002, №9, с.9.*
5. *Свещенский М.Л. Эффективная работа лаборатории: мнения и оценки клиницистов. Клин.лаб.диагностика,1-998, №2, с.46-49.*
6. *Sumwalt D. Clin.Lab.Manag., 1995, Vol.3, №3, P.35-38.*
7. *Valdiguie P.M., Rogan E., Philippe H. Clin.Chem., 1992, Vol.38., P.83-87.*

К ПРОБЛЕМЕ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ РЕВМАТИЧЕСКИХ КОРОНАРИТОВ

З.С. Баркаган, Л.П. Цывкина

Алтайский филиал ГУ ГНЦ РАМН и Федеральный Академический Центр по диагностике и лечению нарушений гемостаза при ЦНИЛ Алтайского медицинского университета, Барнаул

DIAGNOSTICS AND THERAPY OF RHEUMATIC CORONARITIS

Z.S. Barkagan, L.P. Tsivkina

Altay Branch Of Hematological Research Centre RAMS & Federal Academic Centre On Diagnostics And Therapy Of Hemostasis Disorders, Altay Medical University, Barnaul

В последние годы в наш центр из разных лечебных учреждений кардиологического профиля направлялись больные молодого и среднего возраста с проявлениями коронарной болезни сердца (КБС), в том числе перенесшие острый инфаркт миокарда (ОИМ), у которых при исследовании коронарных сосудов и других артерий не были обнаружены атеросклеротические изменения и не выявлялись общие об-

менные нарушения, свойственные атеросклерозу. Предпосылкой к направлению таких больных в наш центр чаще всего служило предположение, что причиной КБС у них явился один из видов гематогенных тромбофилий, классификация которых представлена в ряде ранее опубликованных наших работ [1-4].

Однако при обследовании части из этих пациентов диагноз тромбофилий, в том числе и антифосфолипидного синдрома, подтвержден не был, но четко выявлялась связь КБС с ревматическим анамнезом и клинико-лабораторными признаками активного ревматического процесса, что позволяло связать проявления КБС с ревматическим васкулитом. Об этом же говорило то, что у некоторых из указанных больных были выявлены также признаки церебрального васкулита, подтвержденные компьютерной и магнитно-резонансной томографией.

Четкий ревматический анамнез, клинические проявления болезни и данные лабораторных исследований также позволяли обосновать у этих больных диагноз ревматического коронарита, что затем получило подтверждение в высокой эффективности у них антиревматической терапии.

К сожалению, коронарные проявления ревматизма врачами часто просматриваются, что, очевидно, связано с недостаточным знакомством клиницистов с указанным проявлением ревматического заболевания и с недоучетом ряда характерных для последнего анамнестических и клинико-лабораторных данных.

Между тем, еще Г.Ф.Ланг и Б.В.Ильинский [5] в первом издании БМЭ в 1934 году обсуждая этот вопрос указали, что «клиника до самого последнего времени мало обращала внимания на *проявления ревматического коронарита*» (курсив наш). М.А.Ясиновский и Г.Ф.Бойко в монографии, посвященной патологии сердца и сосудов при ревматизме [10], подчеркнули, что проблеме поражения венечных сосудов сердца и, развития коронарной недостаточности при ревматизме «на практике не придается должного значения», и что в этом направлении вопрос разработан крайне недостаточно. Отчасти это объясняется молодым возрастом большинства больных ревматизмом, когда мысль о наличии коронарной недостаточности у врачей, как правило, не возникает, а боли в области сердца связываются с перикардитом и миокардитом, а отчасти тем, что практикующие врачи вообще практически не знакомы с ревматическим поражением коронарных сосудов сердца, хотя сведения об этом имеются не только в указанных выше публикациях, но и во многих сообщениях других авторов. Так, в книге, посвященной инфаркту миокарда, *Ch.Laubry и P.Soulié* (1950) на основании секционных данных подтвердили возможность облитерации коронарных сосудов сердца ревматического генеза [11]. В литературе разных лет встречаются и другие описания тяжелой стенокардии и инфаркта миокарда у молодых людей в 16–30-летнем возрасте, обусловленные ревматическим коронаритом [6–9, 12].

В связи с этим интересно напомнить, что в классической работе В.П.Образцова и Н.Д.Стражеско, доложенной на I съезде русских терапевтов в 1909 году, сообщалось о больном с тромбозом коронарных артерий, у которого за два года до этого был диагностирован острый ревматизм [7]. Об инфаркте миокарда при ревматизме сообщал и В.Е.Незлин [6], описавший тромботическую закупорку правой венечной артерии, приведшую к внезапной смерти девушки 22 лет со свежим ревматическим поражением сердца. Т.Г.Траянова [8] указала, что хотя коронаротромбоз на почве ревматического поражения сосудов сравнительно редок, все же возможность такого поражения сосудов при ревматизме доказана. П.Л.Гинзбург (цитируется по М.А.Ясиновскому и Г.Ф.Бойко) обнаружил у больных с клапанными пороками сердца и возвратным эндокардитом ревматической этиологии тромбоэмболические нарушения в 88 из 119 случаев, в том числе у двух больных (22 и 35 лет) обусловивших инфаркт миокарда. М.Л.Щерба [9] описал ревматический коронариит с ЭКГ-признаками острого инфаркта миокарда у больной 23 лет с вялотекущим возвратным ревмокардитом и митральным пороком сердца.

Между тем, и по сей день клиницисты часто просматривают связь коронарного синдрома с ревматизмом, что неизбежно ведет к серьезным ошибкам в терапии указанных больных.

Нам представляется, что сказанное наглядно иллюстрируется приводимым ниже наблюдением.

Больная Ф.Е., 24 лет, юрист, проживающая в г.Томске, была направлена в наш Центр из кардиологического института Сибирского отделения РАМН для уточнения диагноза в связи с перенесенным острым инфарктом миокарда, развившемся без признаков атеросклероза коронарных сосудов сердца и при нормальной липидограмме. С 11.09.2002 г. по 01.10.2002 г. больная находилась на обследовании и лечении в отделении неотложной кардиологии указанного выше института с диагнозом: Неидентифицированная тромбофилия. Острый крупноочаговый инфаркт миокарда. Эпистенокардитический перикардит. H_0. Хронический описторхоз и холецистит в фазе ремиссии. Диагноз ОИМ передне-боковой стенки левого желудочка был подтвержден электрокарди-

ографически. Характерные для ОИМ изменения были обнаружены и при эхокардиографическом исследовании. Сцинтиграфия с талием 199, выполненная 25.09.02 г., обнаружила стабильное нарушение перфузии апикальных отделов передней и боковой стенок левого желудочка.

При МРТ головного мозга от 4.10.02 г. выявлены мелкие очажки без четких контуров с повышенным сигналом в базальных ядрах, варолиевом мосту, увеличение объема ликвора. Заключение: Имеются признаки перенесенной нейроинфекции.

При обращении в наш центр больная предъявляла жалобы на приступообразные сжимающие боли в области сердца, ослаблявшиеся нитратами, сердцебиение и одышку при физической нагрузке, субфебрилитет.

Из анамнеза удалось установить, что больная в течение многих лет страдает хроническим тонзиллитом с ежегодными сезонными обострениями. За месяц до возникновения инфаркта миокарда стала отмечать общую слабость, недомогание, потливость, вечерний субфебрилитет, головные боли. Дополнительно было выяснено, что в подростковом возрасте пациентка перенесла неидентифицированное сосудистое заболевание головного мозга с рецидивирующим эписиндромом, по поводу чего было проведено несколько курсов противосудорожной терапии.

Поводом к направлению больной в наш центр послужило стремление исключить один из видов тромбофилии.

При объективном обследовании у больной выявлены: потливость, бледность кожных покровов. Тоны сердца приглушены, ритм сохранен, тахикардия 90–100 ударов в минуту. Негрубый систолический шум на верхушке. Акцент II тона на легочном стволе.

При осмотре носоглотки: зев гиперемирован, миндалины рыхлые, отечные с гнойными пробками, в лакунах — гнойное содержимое; субкомпенсированный тонзиллит.

При развернутом исследовании всех звеньев системы гемостаза нарушения свойственные гематогенным тромбофилиям выявлены не были. Тесты на волчаночный антикоагулянт — отрицательные.

В анализах периферической крови: Умеренный лимфоцитоз (47–56%), ускорение СОЭ (20–25 мм в час). Кроме того, обнаружено повышенное содержание в крови С-реактивного белка (7,2 мг/л при норме 3,3±1,4 мг/л), эндотелина-1 (0,48 мкг/л при норме 0,26±0,05 мкг/л), и интерлейкина-6 (3,2 мкг/л при норме 1,85±0,15 мкг/л), являющихся маркерами эндотелиоза.

Таким образом, у больной были выявлены клинические и лабораторные признаки системной воспалительной реакции и эндотелиоза.

На основании приведенных данных был поставлен диагноз: Ревматизм, активная фаза. ревматический коронарит, осложненный острым крупноочаговым переднебоковым инфарктом миокарда (11/09/02). Н I ст. Хронический субкомпенсированный тонзиллит. Энцефалопатия на почве перенесенного в прошлом церебрального ревматического васкулита с эписиндромом.

Проведена санация миндалин промываниями зева и глотки раствором фурацилина (1:5000), смазываниями раствором Люголя 2 раза в день в течение двух недель, сеансами фонофореза с 1% раствором гидрокортизона.

Нестероидная противовоспалительная терапия включала в себя прием мовалиса.

Одновременно проводился курс лечения бициллином-3 по 600 тыс. ед. 1 раз в неделю в течение 4 недель, затем — бициллином-5 по 1,5 млн. ед. 1 раз в месяц в течение года.

После санации миндалин и месячного курса антибактериальной терапии — проведен 7–дневный курс лечения преднизолоном.

Через три недели после начала указанного выше лечения у больной исчезли субфебрилитет, потливость, слабость и общее недомогание, а через полтора месяца - одышка, сердцебиение и боли в области сердца.

При контрольном обследовании в нашем центре через 6 и 12 месяцев отмечено значительное улучшение состояния больной, стойкая нормализация температуры тела, полностью исчезли боли в области сердца, одышка и сердцебиение, нормализовались анализы крови. По контрольной ЭКГ — рубцовые изменения в миокарде после перенесенного ОИМ. При контрольной МРТ головного мозга — уменьшилось количество патологических очагов.

Приведенный выше случай наглядно показывает, что причиной коронарной болезни сердца у лиц молодого возраста в ряде случаев может быть ревматическое поражение коронарных сосудов сердца. Знание клинических проявлений этого вида патологии позволяет врачу-клиницисту избежать ряда диагностических и терапевтических ошибок и обоснованно проводить эффективную терапию. Опыт нашей клиники показывает, что ревматические коронариты в последние годы участились, в связи с чем представляется нелишним напомнить врачам об этом виде патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Баркаган З.С. Клинико-патогенетические варианты, номенклатура и основы диагностики гематогенных тромбофилий. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1996, 3: 5-15.*
2. *Баркаган З.С. Очерки антитромботической фармакопрофилактики и терапии. – М.: Ньюдиамед, 2000. – 142 с.*
3. *Баркаган З.С. Учение о тромбофилиях на современном этапе. Сиб. консилиум, 2000, 6: 61-65.*
4. *Баркаган З.С., Цывкина Л.П., Костюченко Г.И., Момот А.П. Классификация, молекулярные механизмы и новые методы диагностики тромбофилий. Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, 2002, 2:51-55.*
5. *Ланг Г.Ф., Ильинский Б.В. Ревматизм острый. БМЭ, 1934, 28: 493-497.*
6. *Незлин В.Е. Нарушения венечного кровообращения. М., 1955. – 271 с.*
7. *Образцов В.П., Стражеско Н.Д. К симптоматологии и диагностике тромбоза венечных артерий сердца. В кн.: Труды I съезда русских терапевтов. М., 1910: 26-43.*
8. *Траянова Т.. Аневризма сердца ревматического происхождения. Сов. мед.,1952, 12: 21-22.*
9. *Щерба М.Л. Случай ревматического коронарита. Клин. мед., 1952, 11: 73-75.*
10. *Ясиновский М.А., Бойко Г.Ф. Изменения сердца при ревматизме. Госмедиздат УССР, Киев, 1956 – 93 с.*
11. *Laubry Ch., Soulié P. Les maladies des coronaires. Paris, 1950, 78-79: 388-390, 510-513.*
12. *Saphir O., Gore Y. Arch. Pathol., 1950, 49 (4): 418-426.*

ПОЛИОРГАННОЕ ПОРАЖЕНИЕ КАК ПРИЧИНА СМЕРТИ БОЛЬНОЙ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ (ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Т.М. Решетняк [1], И.Е. Широкова [1], С.Г. Раденска-Лоповок [1], М.Е. Жукова [1], О.Л. Подкорытова [2], Т.А. Лисицына [2], В.А. Насонова[1]

[1] ГУ Институт ревматологии РАМН, [2] ГКБ № 52 г. Москвы

MULTYORGAN DYSFUNCTION AS DEATH REASON IN PATIENT WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (CASE REPORT AND REVIEW)

T.M. Reshetnyak [1], I.E. Shirokova [1], S.G. Radenska-Lopovok [1], M.E. Zhukova [1], O.L. Podkorytova [2], T.A. Lisitsina [2], V.A. Nasonova [1]

[1] Institute Of Rheumatology RAMS, [2] Clinics No.52, Moscow

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии преимущественно женщин репродуктивного возраста,. Повреждения органов и тканей являются следствием иммунокомплексного воспаления, вызываемого неконтролируемой продукцией антител к собственным клеткам и их компонентам [1]. Диагностические критерии СКВ были разработаны в 1971 году в первую очередь для научных исследований и для отличия от других системных заболеваний соединительной ткани (**табл. 1**) [2]. Эти критерии включали 14 признаков. В 1982 году они были пересмотрены (**табл. 2**). Для верификации диагноза необходимо 4 из 11 признаков [3]. В 1997 году в диагностические критерии были внесены дополнения, касающиеся иммунологических нарушений, в частности [4]:

- Ложноположительная реакция Вассермана на сифилис с подтверждением отрицательного результата в тесте иммобилизации бледных трепонем;
- Положительные антикардиолипиновые антитела (аКЛ);
- Положительный волчаночный антикоагулянт (ВА).

Несмотря на наличие определенных признаков заболевания, каждый случай больного СКВ различен. Течение заболевания характеризуется периодами обострения и ремиссиями на фоне приема лекарственных препаратов. Полная отмена лекарственных препаратов, как правило, сопровождается обострением СКВ через различные промежутки времени. Начало заболевания может быть с ограниченного вовлечения одного или нескольких органов, либо иметь молниеносное течение со смертельным исходом за короткий промежуток времени.

Первые исследования по продолжительности жизни при СКВ относятся к 1954 году, когда четырехлетняя выживаемость пациентов составляла 51% [5]. В последующие годы активное внедрение в терапевтическую практику глюкокортикоидов и цитостатиков позволило значительно улучшить

Таблица 1

Предварительные критерии АКР 1971 г. для классификации СКВ [1]

Предложенные критерии включали 14 признаков, которые были разделены на 21 пункт. Для диагноза СКВ необходимо наличие 4 из 14 признаков
1. Эритема лица (сыпь по типу «бабочки»). Диффузная эритема плоская или возвышающаяся на скуловой области и/или переносице, спинке носа, может быть односторонней.
2. Дискоидная волчанка. Эритематозно возвышающиеся пятна с приросшими ороговевшими чешуйками и фолликулярными пробками, в местах старых очагов могут быть атрофические рубчики, высыпания могут быть в любом месте туловища.
3. Феномен Рейно. Двухфазная цветовая реакция (побеление, посинение) кожи отмеченная больным или врачом при осмотре
4. Алопеция. Быстрое выпадение большого количества волос в анамнезе или выявляемое при осмотре
5. Фоточувствительность. Необычная реакция кожи на облучение солнцем по данным анамнеза или наблюдаемые врачом
6. Язвы слизистой полости рта или назофарингеальной области.
7. Артриты без деформаций. Один или более периферических суставов с любым из следующих признаков а) боль при движении б) болезненность при пальпации в) выпот или припухание периартикулярных мягких тканей
8. LE–клеточный феномен. Две и более классических LE-клеток, обнаруженных однажды, или одна клетка в двух исследованиях, определяемые известным методом
9. Хроническая ложноположительная реакция на сифилис. Выявляется в течении не менее 6 месяцев и подтверждена отрицательными результатами в тесте иммобилизации бледных трепонем
10. Профузная протеинурия. Более чем 3,5 г/сут.
11. Клеточные цилиндры в моче. Могут быть эритроциты, гемоглобин, зернистые, гиалиновые или смешанные
12. Один из двух: а) **плеврит в анамнезе с четким указанием на плевральную боль или шум трения плевры при аускультации, или рентгенологическая картина эксудативного, выраженно адгезивного плеврита** б) **перикардит, подтвержденный ЭКГ или аускультативно шум трения перикарда**
13. Один из двух: а) **психоз** б) **конвульсии в анамнезе или обнаруженные при осмотре** **при исключении уремии и индукции лекарствами**
14. Один или более: а) **гемолитическая анемия** б) **лейкопения** (**снижение количества лейкоцитов в крови менее 4 тыс. в мм^3 в двух и более определениях**) в) **тромбоцитопения** (**снижение тромбоцитов в крови менее 100 000 в мм^3**)

жизненный прогноз пациентов. В 90-х годах 10-летняя выживаемость пациентов с СКВ достигла 90%, 20-летняя — 70% [4–7].

По данным большинства авторов, наиболее важным предиктором плохого исхода СКВ являлось поражение почек, определяемое клиренсом креатинина, либо суточной протеинурией [5]. При анализе 51 смертного случая из 310 больных СКВ с периодом наблюдения 1234 человеко-лет наихудшими показателями прогноза отмечены уровень азота в моче выше 40 мг/дл и систолическое артериальное давление выше 145 мм рт. ст. [8]. Наличие в биоптате почек у больных с диффузным пролиферативным волчаночным нефритом проявлений хронических изменений в клубочках и интерстициальной ткани является определяющим фактором плохого прогноза болезни [8, 9]. Роль хронического повреждения почек, как маркера худшего прогноза, подтверждено результатами *H.C. Nossent*, полученными при исследовании биоптатов почек 116 больных с волчаночным нефритом [8].

Вовлечение центральной нервной системы (ЦНС) при СКВ также ассоциируется с уменьшением выживаемости [10, 11]. Продолжительность жизни у пациентов с поражением ЦНС выше по сравнению с пациентами с люпус-нефритом [11, 12]. Исследование *J.T. Sibley и соавт.* [12] свидетельствует о том, что плохой прогноз у больных СКВ с поражением ЦНС связан с высокой степенью активности заболевания, проявляющейся полиорганным поражением. Высокая активность заболевания по шкале SLEDAI при первом визите в клинику была независимым предиктором плохого прогноза в когорте канадских больных СКВ [12].

Причины летальности отличаются в разные периоды СКВ. Большинство смертных случаев среди больных СКВ в первые пять лет течения заболевания связаны с активностью СКВ, особенно с поражением почек и ЦНС, а также с генерализованным васкулитом и инфекциями [13–15]. Инфекции, часто встречающиеся в рамках активности СКВ, могут быть бактериальные или вирусно-бактериальные. Оппортунистические инфекции выявляются у больных СКВ, получающих высокие дозы глюкокортикоидов (ГК) или цитотоксические препараты [14].

Таблица 2

Диагностические критерии СКВ пересмотра 1982 года [2]

1.	Высыпания в скуловой области — фиксированная эритема плоская или приподнимающаяся на скуловых дугах с тенденцией к распространению на назолабиальные складки.
2.	Дискоидные высыпания — эритематозные приподнимающиеся бляшки с кератическим нарушением и фолликулярными пробками; возможны атрофические рубчики на старых очагах.
3.	Фотосенсибилизация — кожные высыпания в результате необычной реакции на облучение солнцем по данным анамнеза или наблюдаемые врачом.
4.	Язвы полости рта — язвы во рту или носоглоточной области, обычно безболезненные, зарегистрированные врачом.
5.	Артриты или артралгии — неэрозивный артирит двух или более периферических суставов, характеризующийся болезненностью, припухлостью или выпотом.
6.	Серозит — плеврит (подтвержденные анамнестически плевральные боли, рентгенологически спаечным или эксудативным процессом или выслушиваемый шум трения плевры); перикардит (документированный на ЭКГ или шумом трения перикарда или выпот/спайки перикарда на Эхо-КГ); асептический перитонит (отсутствие какой-либо хирургической патологии).
7.	Поражение почек — персистирующая протеинурия (суточная протеинурия > 0.5 грамм); гематурия или лейкоцитурия > 5 в поле зрения; или цилиндрурия >3.
8.	Неврологические нарушения — судороги, не связанные с приемом лекарств или с метаболическими нарушениями вследствие уремии, электролитного дисбаланса; психоз — не связанный с приемом лекарств, уремией или другими эликтролитными нарушенийями
9.	Гематологические нарушения — гемолитическая анемия с ретикулоцитозом; лейкопения (лейкоциты < 4 000 при двух и более определениях); лимфоцитопения (< 1500 при двух и более определениях); тромбоцитопения < 100 000 при двух и более определениях, не связанные с приемом лекарств.
10.	Иммунологические нарушения — положительные LE-клиточный тест или антитела к нативной ДНК в повышенных титрах; или анти-SM- антитела (антитела к SM ядерному антигену
11.	Антинуклеарные антитела — повышение титра антинуклеарныхантител в тесте иммунофлуоресценции или любом другом, не связанных с приемом лекарств, способных вызывать «лекарственно-индуцированную» волчанку.

На поздних стадиях заболевания на первый план выступают нарушения, не связанные с иммуноопосредованными механизмами повреждения тканей и органов, к которым, в первую очередь, относят раннее атеросклеротическое поражение сосудов. Результаты патоморфологического исследования свидетельствуют, что у 52,5% пациентов с СКВ обнаруживаются признаки умеренного или тяжелого атеросклероза, в независимости от того, было ли атеросклеротическое поражение сосудов основной причиной смерти пациентов [16]. У женщин с СКВ частота инфаркта миокарда (ИМ) в 5 раз выше, а средний возраст развития ИМ на 15-20 лет меньше, чем в общей популяции. Даже при исключении традиционных факторов риска у пациентов с СКВ риск развития ИМ и инсульта все равно остается высоким. Доказано, что само заболевание вносит свой вклад в атеросклеротическое поражение сосудов. Антифосфолипидные антитела (аФЛ) и терапия ГК [16, 17] при СКВ также являются предикторами развития атеросклероза, протекающего доброкачественно до развития атеротромбоза.

Мы приводим описание случая больной СКВ с летальным исходом.

Больная А, 32 года, дважды находилась на стационарном лечении в Институте Ревматологии с достоверным диагнозом «Системная красная волчанка». Последняя госпитализация была в ноябре 2002 года.

Как видно на **рисунке 1**, весной 2001 г. в дебюте болезни развился левосторонний плеврит, рентгенологически отмечалось затемнение легочной ткани ниже 4 ребра. На основании клинической картины был заподозрен плеврит туберкулезной этиологии и проведена аспирация жидкости (цитологическое исследование жидкости не проводилось). Назначена массивная противотуберкулезная терапия. В августе 2001 г. наблюдался рецидив левостороннего плеврита. С этого же времени в биохимических анализах крови впервые зарегистрировали повышение креатинина и мочевины на фоне нормального общего анализа мочи. В ноябре 2001 г. появился выпот в правой плевральной полости наряду с нарастанием выраженности экссудативного плеврита слева и развитием левостороннего гидроторакса. Появились отеки ног, протеинурия до 0,99 г/л. Больная впервые консультирована и затем госпитализирована в Институт Ревматологии в ноябре 2001 года. Ведущими жалобами на тот момент были выраженная одышка в покое, усиливающая при минимальной физической нагрузке, боли в грудной клетке при дыхании. При обследовании на первый план выступало поражение серозных оболочек — двухсторонний экссудативный плеврит с затеканием жидкости в малую междолевую щель справа, наличие серозной жидкости в перикарде и средостении. Были выявлены нарушения фильтрационной и азотвыделительной функции почек: клу-

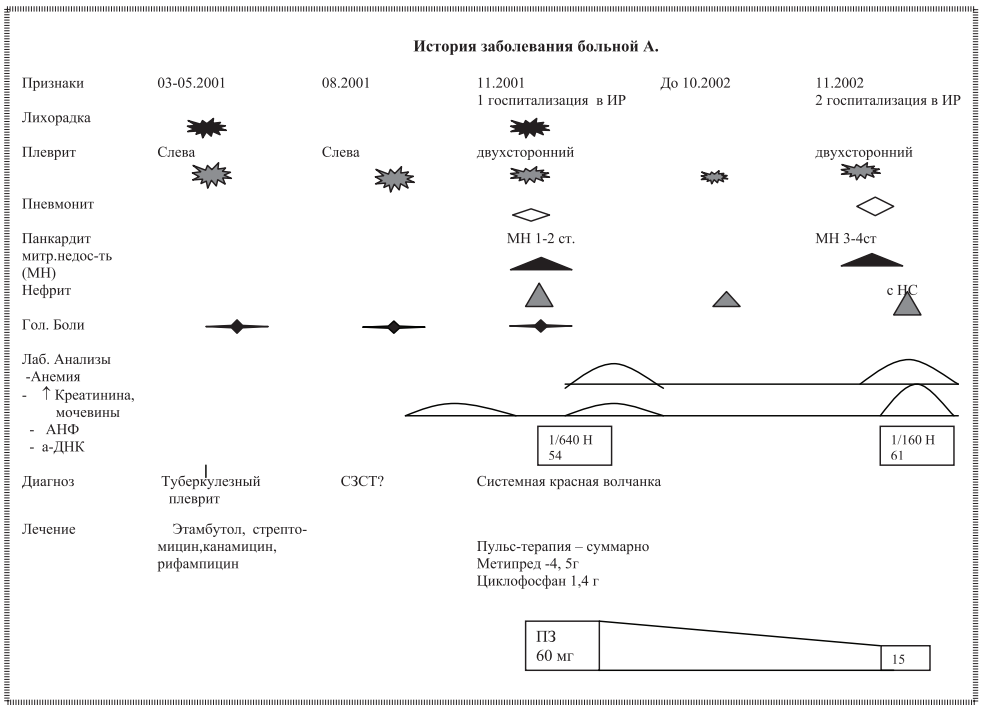


Рис. 1. Почка. Волчаночный нефрит. **а**) некроз петель клубочка и их «лапчатая деформация»; **б**) феномен «проволочной петли» и спайки петель клубочка с капсулой; **в**) центральный хроматолиз ядер мезангиальных и эндотелиальных клеток; г) склероз и деформация петель клубочка. Окр.гематоксилином и эозином. Х4000.

бочковая фильтрация в пробе Реберга — 56,4 мл/мин., суточная протеинурия — 0,52 г/сутки, повышение креатинина до 114 мкмоль/л (норма — до 82 мкмоль/л) и мочевины до 13,5 мкмоль/л (норма- до 8,3 г/л). Поражение почек не являлось главенствующим в клинической картине. На том этапе тяжесть состояния была обусловлена пневмонитом и экссудативным полисерозитом. Клинические проявления ассоциировались с иммунологическими нарушениями. Отмечалась высокая иммунологическая активность- АНФ 1/640Н-1/320Н:, IgG-аКЛ>100.

На основании клинико-лабораторного обследования поставлен диагноз: СКВ, острого течения, активность III ст.: пневмонит, панкардит, экссудативный полисерозит, активный нефрит с минимальным мочевым синдромом и нарушением азотовыделительной, фильтрационной функции почек, генерализованная лимфаденопатия, ладонные и подошвенные капилляриты, энантема, сетчатое ливедо, гематологические (Кумбс-позитивная гемолитическая анемия, тромбоцитопения) и иммунологические нарушения, позитивный антинуклеарный фактор.

Учитывая высокие уровни аКЛ (>100), периодические эпизоды усиления одышки, а также очень медленное регрессирование легочной симптоматики на фоне активной иммуносупрессивной терапии, нельзя было исключить тромбозы мелких ветвей легочной артерии, что являлось основанием для диагноза вторичного антифосфолипидного синдрома.

Комплекс терапевтических мероприятий включал прием высоких доз ГК — метипред 48 мг., пульс-терапию метипредом в суммарной дозе 4,5 г. и циклофосфаном — 1,4 г. на фоне антибиотикотерапии клафораном, была назначена антикоагулянтная терапии сулодексидом (вессел-дуэ-Ф). На фоне лечения состояние больной значительно улучшилось — уменьшилась выраженность двухстороннего плеврита, нормализовались размеры печени, была отмечена положительная динамика гематологических нарушений (повысился гемоглобин, количество эритроцитов и тромбоцитов), уменьшилась протеинурия, нормализовались показатели азотовыделительной функции почек. Сохранялись признаки сердечно-легочной недостаточности, а именно, одышка при небольшой физической нагрузке. При выписке из стационара больной были рекомендованы в/м введение циклофосфана — по 400 мг. в/м в неделю, прием 48 мг метипреда в течение 2 месяцев, постоянный прием 400 мг. плаквенила, 3-месячный курс приема сулодексида. Доза метипреда постепенно снижалась и к августу 2002 года составила 12 мг/сутки (3 табл/сутки). Больная самостоятельно отменила внутримышечные инъекции циклофосфана, как выяснилось к концу второй госпитализации, вводя врачей в заблуждение утверждением о продолжении цитостатической терапии.

Состояние пациентки сохранялось удовлетворительным до октября 2002 года. Больная отмечала значительное уменьшение одышки. На контрольных рентгенограммах легких наблюдалось медленное регрессирование плеврального выпота. В повторных анализах выявлялась протеинурия — 0,66–0,99 г/л, показатели азотовыделительной функции почек (креатинин, мочевина) и общий анализ крови оставались в пределах нормы.

С октября 2002 г. появились отеки голеней и лица; через месяц присоединилась сильная одышка. При повторной рентгенографии легких был выявлен двухсторонний плеврит и пневмония. В связи с нарастанием отечного синдрома, одышки, кашля в ноябре 2002 года больная повторно госпитализирована в Институт Ревматологии.

Состояние при поступлении тяжелое. Вынужденное положение в постели, выраженные отеки лица, передней брюшной стенки, ног; яркие ладонные и подошвенные капилляриты, генерализованное сетчатое ливедо, генерализованная лимфаденопатия. Лабораторные показатели в динамике представлены в **таблице 3**. Была выявлена гипергомоцистеинемия — 34,3 мкг/дл. Показатели липидного профиля крови (холестерин (ХС), триглицериды, ХС ЛНП, ХС ЛПВП) были в норме. При исследовании коагулограммы имело место гиперкоагуляция, 3-кратное повышение по сравнению с нормой РКМФ. При рентгенографии легких отмечены признаки волчаночного пневмонита, 2-х стороннего плеврита, перикардита, подозрение на прикорневую пневмонию. Результаты ЭхоКГ исследования сердца показали утолщение митральных створок и задней стенки левого желудочка, признаки легочной гипертензии, сепарацию листков перикарда, признаки недостаточности митрального (3–4 ст.) и трикуспидального (3 ст.) клапанов. По сравнению с прежней госпитализацией отмечалось резкое нарастание клапанной недостаточности митрального и аортального клапанов. При ультразвуковом исследовании внутренних органов была выявлена гепатомегалия, в плевральных полостях визуализировалось умеренное количество свободной жидкости, в брюшной полости жидкость не определялось.

Состояние расценено как обострение системной красной волчанки — нефрит с нефротическим синдромом, пневмонит, экссудативный полисерозит, сетчатое ливедо, лимфаденопатия на фоне двухсторонней очаговой пневмонии. Динамика клинических синдромов и схема терапии представлена на **рисунке 2**. Начато введение мега-доз ГКС — метипреда (500–1000 мг 1 раз в 1–2 дня), в/в введение альбумина, свежезамороженной плазмы; практически ежедневно вводился лазикс от 120 до 320 мг. Пероральная доза метипреда была повышена до 40 мг/сутки, доза плаквенила увеличена до 3 табл./сутки (600 мг). Начата антибактериальная терапия цефобидом — в/в по 2 г./сут..

Наличие гиперкоагуляции, и повышение уровня РКФМ, выявление аКЛ в крови на фоне нефрита с нефротическим синдромом явились показанием проведения антикоагулянтной терапии — сулодексидом (по 600 ЛЕ/сутки в/м). Учитывая тяжесть состояния, на 4 день госпитализации после неудачной попытки установления подключичного катетера больной установлен катетер в бедренную вену. В связи с развитием постинъекционного флебита левой подключичной вены больная была переведена с сулодексида на п/к введение 0,3 МЕ тропарина 2 раза в сутки, однако через 2 дня дозировка тропарина была уменьшена до 0,3МЕ/сутки из-за развития кровотечения из левой подключичной области.

Больной продолжалось введение мега-доз ГК. К 8 дню госпитализации больной суммарно было введено 3250 мг. метипреда, на фоне повышения пероральной дозы метипреда до 32 мг/сут. Несмотря на проводимую терапию отчетливой положительной динамики заболевания не наблюдалось. Отмечалось незначительное уменьшение одышки, кашля, параорбитальных отеков и отеков голеней. Однако продолжали снижаться уровни гемоглобина (83–70 г/л и эритроцитов ($3,4–2,9\times10^{12}$); выросли содержание креатинина (346–373 мкмоль/л) и мочевины (27,1–35 г/л), что свидетельствовало об активном нефрите. Уровень калий находился в пределах значений - 5,5–5,9 ммоль/л.

На 11 день нахождения в стационаре после отмены цефобида наступило ухудшение аускультативной картины в легких, появились разнокалиберные в хрипы, что было расценено как развитие пневмонии, из-за чего к лечению был подключен ванкомицин. На фоне терапии количество влажных хрипов уменьшилось. При контрольном рентгеновском исследовании отмечена лишь незначительная тенденция к уменьшению жидкости в плевральных полостях. С этого же времени постепенно нарастали одышка, кашель с трудноотделяемой мокротой, а также отеки лица, ног. На фоне постоянной диуретической терапии диурез сохранялся положительным. С 12 дня пребывания в стационаре в связи с флебитом бедренной вены (после постановки катетера) доза тропарина была повышена до 1,2 мл/сутки. На 14 день нарастание признаков сердечно-легочной недостаточности (выраженная одышка в покое, цианоз кожи и видимых слизистых, генерализованные отеки с появлением асцита) явилось показанием для назначения допамина капельно для улучшения периферического кровообращения. К 16 дню госпитализации больной суммарно было введено 6 г метипреда, а также 6 доз (по 250 мл) свежезамороженной одногруппной плазмы.

Несмотря на проводимую терапию, состояние больной ухудшилось: анасарка, вынужденное положение в постели, тахикардия. В связи с нарастанием сердечно-легочной, почечной недостаточ-

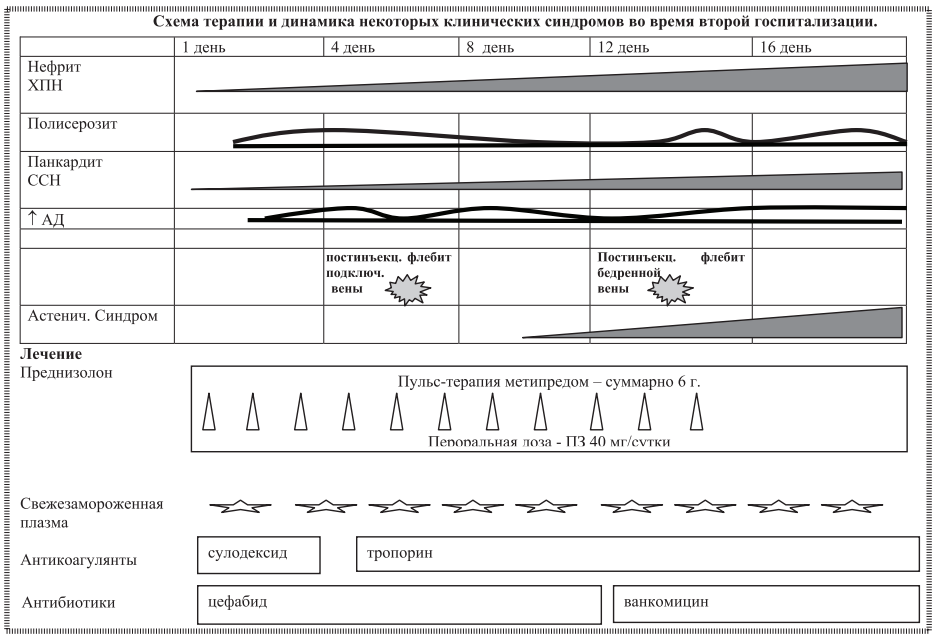


Рис.2. Сердце. **а**) эндокардит Либмана-Сакса. Очаговая лимфоцитарная инфильтрация; **б**, **в**, **г**) миокардиосклероз с очаговой лимфоцитарной инфильтрацией. Окр. Гематоксилином и эозином. Х200.

ности (креатинин 494 мкмоль/л, мочевина 57,0 г/л, мочевая кислота 922 мкмоль/л калий 6,6 ммоль/л) больная была переведена в отделение нефрореанимации ГКБ № 52 г. Москвы. Больной был проведен низкопоточный гемодиализ и ультрафильтрация. На третий день пребывания в реанимации состояние резко ухудшилось: развилось желудочное кровотечение, нарастала тахикардия, общая слабость. Проводимые реанимационные мероприятия были неэффективны. Больная скончалась при явлениях сердечно-легочной недостаточности.

Посмертный основной диагноз: системная красная волчанка, острого течения, активность 3 ст.; генерализованный васкулит: нефрит с нефротическим синдромом, панкардит, пневмонит; полисерозит, трофические нарушения; гематологические и иммунологические нарушения, позитивный антинуклеарный фактор.

Вторичный антифосфолипидный синдром: тромбоз мелких ветвей легочной артерии, эндокардит с развитием недостаточности митрального клапана, сетчатое ливедо, позитивные антифосфолипидные антитела.

Конкурирующий диагноз: двухсторонняя очаговая пневмония.

Осложнение: Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания: тромбогеморагическая стадия, желудочное кровотечение. Легочно-сердечная недостаточность.

Причина смерти: желудочное кровотечение, отек легких.

Описание макроскопических изменений. Легкие весили 1300 г, их ткань была неравномерно уплотнена, на разрезе буровато-красные с очаговыми кровоизлияниями от точечных до крупных сливающихся между собой. Отмечался обтурация отдельных мелких ветвей легочной артерии темно-красными и суховатыми коричневато-красными тромбами. В нижней доле левого легкого, субплеврально, выявлен участок диаметром 1,5 см, представленный «замазкообразными» коричневатыми массами, окруженный уплотненной буроватой тканью. Плевра была белесоватая и резко утолщена. Сердце весило 400 г, его расширенные полости содержали красные свертки крови. Задняя створка митрального клапана была несколько укорочена, утолщена до 0,3 см и уплотнена, подпаяна к миокарду задней стенки левого желудочка. В толще спайки обнаружен плоский коричневато-красный сверток крови. Макроскопические изменения в остальных клапанах не обнаружены. Были отмечены выраженные изменения эндокарда обоих желудочков в виде его неравномерного утолщения (до 0,3 см) и уплотнения. Отмечались спайки между трабекулярными мышцами, с очаговыми тромботическими наложениями до 0,4 и диаметром до 1,0 см. Толщина миокарда правого желудочка составила 0,6 см, а левого — 1,4см. Миокард был бледный, синюшно-коричневый, пестроватого вида. В области задней стенки левого желудочка обнаружен участок размерами 1,5×1,0×1,0 см, представленный серовато-синюшной блестящей тканью. Стенки венечных артерий были эластичными, а их просветы — проходимы. Патологических изменений в стенке аорты выявлены не были.

Обе почки весили 450 г, капсула снималась легко, на поверхности имелись отдельные небольшие бугорки. Ткань почек на разрезе была дряблая, пестрого вида — на бледно-буром фоне выделялся красновато-синюшный сосудистый рисунок и бледно-желтоватые точеные вкрапления. Корковый слой

Таблица 3

Динамика лабораторных показателей при второй госпитализации

Показатели (норма)	При поступлении — 1 день	8 день	16 день
Гемоглобин г/л	**96**	**66**	**57**
Эритроциты $\times 10^{12}$	**3,69**	**2,53**	**2,3**
Лейкоциты $\times 10^{9}$	**15,2**	8,8	**15,8**
Тромбоциты $\times 10^{9}$	344	**226**	**110**
СОЭ, мм/ч	**29**	**23**	**27**
Глюкоза (3,5-5,5 ммоль/л)	3,2	**5,7**	5,3
Креатинин (40-82 мкмоль/л)	**238**	**373**	**494**
Мочевина (2, 5-8,3 г/л)	**13,1**	**35**	**57,0**
Мочевая кислота (140-320мкмоль/л)	**444**	**1131**	**922**
Общий белок (65-85 г/л)	**52**	**54**	**52**
Альбумины (54-66%)	**39,46**		
АСТ (8-38 Ед/л)	10	26	
АЛТ (8-30Ед/л)	7	30	
Калий (3,5-5,3 ммоль/л)	**5,94**	**5,61**	**6,6**
а-ДНК (до 20 ед ОП)	**61**		
АНФ (отр)	**1/160Н**		
АКЛ	**>100**		
Общий анализ мочи			
— эритроциты в п/зр	**15-20**	**7-9**	**3-5**
— лейкоциты в п/зр	**10-15**	**8-10**	**8-10**
Суточная протеинурия (г)	**2,12**		**3,45**
Клубочковая фильтрация (мл/мин)	**38,3**		

имел толщину 0,8 см и четкую границу с мозговым. Пирамиды были бледные, синюшно-сероватые, а чашечки и лоханки не измененные. Органы малого таза были без патологии. Селезенка весила 260 г, была эластичная, мясистого вида, с буровато-красным цветом и давала небольшой соскоб.

Стенка желудка была тонкая, ее слизистая — сглаженная, бледная с точечными и сливающимися кровоизлияниями, в просвете находился коричневато-красный сверток крови массой 70 г, а также немного мутной, коричневатой жидкости. Слизистая оболочка 12-перстной кишки была окрашена желчью. Печень весом 1600 г имела эластичную консистенцию, на разрезе выглядела однородной желтовато-коричневой с сальным блеском и неравномерно выраженным тонким темно-красным «мускатным» рисунком.

Результаты микроскопического исследования.

В миокарде выявлены очаги гипертрофии, дистрофии и отложения гемосидерина кардиомиоцитов, окруженные созревающей грануляционной тканью. Отмечен неравномерный отек стромы со скудным количеством лимфоцитов и плазматических клеток. Встречались единичные мелкие артерии с фибриноидным некрозом стенки.

Митральный клапан и пристеночный эндокард были резко утолщены, склерозированы с явлениями дезорганизации коллагеновых волокон в виде фибриноидного набухания и отдельных очагов фибриноидного некроза. На ряду с этим были выявлены перифокальная скудная лимфоцитарная инфильтрация с примесью плазматических клеток и макрофагов. На поверхности эндокарда располагались очаговые тромботические наложения с явлениями организации (**рис. 1б**).

Большая часть клубочков почек была сохранена, имелись отдельные клубочки с утолщенными капиллярными стенками по типу «проволочных петель», с очаговыми фибриноидными некрозами петель со спайками капиллярных петель с капсулой клубочка. Признаки ядерной патологии касались мезангиальных и эндотелиальных клеток. В препаратах присутствовала картина интеркапиллярного нефрита в одних клубочках и полного склероза других. В интерстиции коркового слоя имел место неравномерный склероз со скудной лимфоцитарной инфильтрацией в сочетании с дистрофией эпителия канальцев.

Патология легких характеризовалась выраженным диффузным пневмосклерозом, фибриноидным набуханием стенок отдельных мелких артерий и небольшой лимфоцитарной инфильтрацией. Альвеолы были заполнены отечной жидкостью и слущенным эпителием, макрофагами и эритроцитами. Была выявлена картина мелкоочаговой пневмонией. Отмечался тромбоз отдельных сосудов, а также участки дискателектазов. Плевра была резко утолщена, склерозирована, с распространенными фиброзными спайками.

В печени наблюдалось резкое центролобулярное полнокровие с некрозом гепатоцитов в центрах долек и мелкокапельной жировой дистрофией части гепатоцитов.

В слизистой оболочке желудка имели место очаговые некрозы, полные эрозии и кровоизлияния.

Патология поджелудочной железы характеризовалась мелкими очагами стеатонекроза.

В селезенке отмечались неравномерное полно-

кровие красной пульпы, гиперплазия фолликулов и увеличение количества крупных плазматических клеток. Центральные артерии были склерозированы по типу «луковичной шелухи».

На основании макро- и микроскопического исследования был выставлен следующий патологоанатомический диагноз: Основное заболевание Системная красная волчанка с висцеральными проявлениями: волчаночный абактериальный эндокардит митрального клапана с недостаточностью левого атриовентрикулярного отверстия и пристеночный тромбоэндокардит правого и левого желудочков, волчаночный нефрит, пневмонит, тромбоваскулит. Очаговая двухсторонняя пневмония. Осложнения: Азотемия. Эмболический инфаркт миокарда в стадии рубцевания. Облитерация плевральных полостей. ДВС-синдром: очаговые кровоизлияния в легкие, множественные тромбы в сосудах микроциркуляторного русла, зрозивно-геморрагический гастрит с желудочным кровотечением (свертки крови в просвете желудка). Легочное сердце. Малокровие и дистрофия паренхиматозных органов. Анасарка. Отек легких.

Непосредственной причиной смерти явилась прогрессирующая легочно-сердечная недостаточность.

Представленный случай демонстрирует полиорганный характер СКВ с волнообразным течением заболевания и возможностью курации больной в начале заболевания, когда на фоне терапии удалось купировать нефрит и пневмонит. Ухудшение наступило из-за неправильного поведения больной, самостоятельной отмены циклофосфана, вводя в заблуждение врача о продолжении терапии, что повлекло снижение дозы ГК. Любой признак из клинических проявлений органных поражений, имевшийся у данной больной, мог быть определяющем в прогнозе заболевания. У больной имелись все критериальные признаки СКВ, за исключением поражения центральной нервной системы. Морфологическое исследование подтвердило диагноз. Макроскопически имелись достоверные проявления полисерозита, панкардита, гломерулонефрита, а также признаки вовлечения гепатолиенальной системы. Микроскопически также выявлены характерные признаки СКВ. Это в первую очередь касается волчаночного нефрита, характеризовавшегося наличием феномена «проволочных петель», признаков ядерной патологии выявлямых в мезангиальных и эндотелиальных клетках (**рис. 2**). Морфологическая картина почек отражала чередование периодов обострений и ремиссии — наряду с клубочками, где преобладали мембранозные изменения и свежие отложения фибрина, имелись клубочки со склерозом отдельных петель, принимая лапчатый вид, а также нефросклероз. Патогмоничные изменения выявлены в селезенке, характеризовавшееся атрофией лимфоидных фолликулов с плазматизацией белой пульпы, развитием концентрических периваскулярных склерозов — феномена «луковичной шелухи».

Особого внимания заслуживает поражение сердца. Несмотря на высокую частоту клапанных поражений сердца при СКВ, первые подтверждающие работы касались морфологических исследований [18]. Именно при СКВ *E. Libman* и *B. Sacks* впервые описали у четырех больных с нефритами, артритами и типичными эритематозными высыпаниями на коже лица, напоминавшие форму бабочки, поражение эндокарда, которое авторы назвали «атипичный» бородавчатый эндокардит. Впоследствии данную патологию стали называть «болезнь Либмана-Сакса» или волчаночный эндокардит [19]. На аутопсии у нашей больной были обнаружены поражения митрального клапана с отслойкой клеток эндотелия, пролиферацией и отеком тканей с тромботическими наложениями на эндокарде клапанов, а также утолщение эндокарда обоих желудочков, что свидетельствовало о текущем эндокардите. Отсутствие микроорганизмов и Ашоф-Талалаевских гранулем свидетельствовало об абактериальном его генезе. Частое выявление аФЛ в крови у больных с клапанными поражениями сердца позволило отнести эти изменения к проявлениям АФС.

Вторичная инфекция (очаговая двухсторонняя пневмония) была отягощающим обстоятельством на фоне генерализованного волчаночного васкулита. Сосудистые поражения на уровне микроциркуляторного русла, выявленные на аутопсии легких, в сочетании с инфекционной пневмонией, могли быть причиной альвеолярно-капиллярного блока и развития дыхательной недостаточности.

Какова роль в данном случае антифосфолипидных антител (аФЛ), больная была высокопозитивна по антикардиолипиновым антителам класса IgG (IgG-аКЛ) и их взаимосвязь с маркерами ДВС-синдрома? Тромбоз, свежий и организованный сосудов легких, абактериальный эндокардит с тромботическими наложениями могли быть связаны с аФЛ, также как наличие в крови последних могут быть отражением активности СКВ. На фоне эмболического инфаркта в стадии рубцевании имелась картина очагового кардиосклероза, свидетельствовавшего о рецидивирующем характере ишемии в миокарде. Признаки атеросклероза венечных артерий и аорты

отсутствовали. Связь между наличием в крови аФЛ и эмболиями различных органов при АФС отмечена некоторыми авторами [19, 20]. В работах проведенных по исследованию хронического ДВС синдрома у больных СКВ указывалось нарастание тяжести активации внутрисосудистого свертывания крови по мере увеличения активности заболевания [21]. Наиболее выраженными эти изменения были при волчаночноном нефрите, особенно с нефротическим синдромом. По данным *R. Asherson и соавт.* [22] 28% из 50 больных с катастрофическим АФС имели лабораторные признаки ДВС-синдрома, при этом 22% из них имели вторичные инфекции, которые рассматривались как провоцирующий фактор.

Таким образом, у представленной больной имелись отягощающие факторы развития сосудистой катастрофы: это непосредственно само заболевание — СКВ с полиорганным поражением (прежде всего нефрита с нефротическим синдромом), вторичная инфекция, наличие в крови маркеров активации внутрисосудистого свертывания и аФЛ. Кроме того, эндотелий-повреждающим агентами можно рассматривать гипергомоцистеинемию и гиперурекимию, которая развилась как на фоне терапии, так и нафоне нарастания активности основного заболевания. Сочетание этих факторов с тяжелыми органными повреждениями привели к летальному исходу несмотря на проводимую интенсивную терапию.

ЛИТЕРАТУРА.

1. *Cohen A.S., Reynolds W.E., Franklin E.C., et al. Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. // Bull. Rheum. Dis. — 1971. — vol. 21. — p. 643-648.*
2. *Tan E.M., Cohen A.S., Fries J.S. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. // Arth. Rheum. — 1982. — vol. 25. — p. 1271-1277.*
3. *Hochberg M.C. Updating the American College of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. // Arthritis Rheum. — 1997. — vol. 40. — p. 1725.*
4. *Gladman D.D. Prognosis and treatment of systemic lupus erythematosus. // Curr. Opin. Rheum. — 1995. — vol. 7. — p. 402-407.*
5. *Folomeev M., Alekberova Z.S. Survival pattern of 120 males with systemic lupus erythematosus. // J. Rheumatol. — 1990. — vol. 17. — p. 856-858.*
6. *Ward M.M., Pyun E., Studenski S. Long-term survival in systemic lupus erythematosus: patient characteristics associated with poorer outcomes. // Arthritis Rheum. — 1995. — vol. 38. — p. 274-283.*
7. *Seleznic M.J., Fries J.F. Variables associated with decreased survival in systemic lupus erythematosus. // Semin. Arthritis. Rheum. — 1991. — vol. 21. — p. 73-80.*
8. *Nossent H.C., Henzen-Logmans S.C., Vroom T.M., et al. Contribution of renal biopsy data in predicting outcome in lupus nephritis. // Arthritis Rheum. — 1990. — vol. 33. — p. 970-977.*
9. *Swaak A.J.G., Nossent J.C., Bronsveld W. et al. Systemic lupus erythematosus: outcome and survival: Dutch experience with 110 patients studied prospectively. // Ann. Rheum. Dis. — 1989. — vol. 48. — p. 447-454.*
10. *Feinglass E.J., Arnett F.C., Dorsch C.A., et al. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus diagnosis, clinical spectrum, and relationship to other features of the disease. // Medicine. — 1976. — vol. 55. — p. 323-339*
11. *Sibley J.T., Olszynski W.P., Decoteau W.E., Sundaram M.B. The incidence and prognosis of central nervous system disease in SLE. // J. Rheumatol. — 1992. — vol. 19. — p. 47-52.*
12. *Abu-Shakra M., Urowitz M.B., Gladman D.D., Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center II. Predictor variables for mortality. // J.Rhematol. — 1995. — vol. 22. — p. 1265-1270.*
13. *Watanabe-Duffy K.N., Gladman D.D. Infection and disease activity in SLE: a review of hospitalized patients. // J. Rheumatol. — 1991. — vol. 18. — p. 1180-1184.*
14. *Urowitz M.B., Bookman A.A.M., Koehler B.E., et al. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. // Am. J. Med. — 1976. — vol. 60. — p. 221-225.*
15. *Hellmann D.B., Petri M., Whiting-O'Keefe Q. Fatal infections in systemic lupus erythematosus: the role of opportunistic organisms. // Medicine. — 1987. — vol. 66. — p. 341- 348.*
16. *Bruce I.N., Burns R.J.. High prelevans of myocardial perfusion abnormalities in women with SLE. // Arthritis Rheum. — 1997. — vol. 40 (Suppl. 9). — p. 219.*
17. *Urowitz M.B, Abu-Sharka M., Gladman D.D., et al. Improved survival in SLE. // J. Rheumatol. — 1997. — vol. 24. — p. 1061-1065.*
18. *Galve E., Candell-Riera J., Pigrau C., et al. Prevalence, morphologic types, and evolution of cardiac valvular disease in systemic lupus erythematosus. // N. Engl. J. Med. — 1988. — vol. 391. — p. 817-823.*
19. *Nihoyannopoulos P., Gomez P., Joshi J., Loizou B.S., Walport M.J., Oakley C.M. Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus. Association with raised anticardiolipin antibodies. // Circulation. — 1990. — vol. 82. — p. 369-375.*
20. *Yilmaz E., Adalet K., Yilmaz G., Badur S., Erzengin F., Koylan N., Ozsaruhan O., Ertem G. Buyukozturk K. Importance of serum anticardiolipin antibody levels in coronary heart disease. // Clin. Cardiol. — 1994. — vol. 17. — p. 117-121.*
21. *Насонова В.А., Сайковская Т.В. Внутрисосудистое свертывание крови и иммунокомплексное воспаление у больных системной красной волчанкой. // Тер. архив. — 1985. — N 7. — с. 91-98.*
22. *Asherson R.A., Cervera R., Piette J-C. et all. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and laboratory features of 50 patients. // Medicine. — 1998. — vol. 77. — p. 195-207.*

РАЗНОЕ

ОПУБЛИКОВАНО В 2004 ГОДУ

Баев В.М., Головской Б.В., Юдина О.Н., Голдобина Г.Н., Кривощекова Г.А., Кириченко С.А. Динамика вязкости крови, плазмы, сыворотки у выживших пожилых людей по результатам 5-летнего наблюдения: снижение значений исходных показателей - № 4(20) – с. 68

Баканов А.Ю., Самсонова Н.Н., Акимов И.В., Камбаров С.Ю. Оценка гематологического статуса больных при протезировании клапанов сердца с различными температурными режимами искусственного кровообращения - № 1(17) – с. 41

Баркаган З.С., Костюченко Г.И., Котовщикова Е.Ф. Эндотелиоз и воспалительная концепция атеротромбоза – критерии диагностики и проблемы терапии - № 4(20) – с. 3

Баркаган З.С., Котовщикова Е.Ф., Костюченко Г.И. К вопросу о частоте сочетаний гиперагрегации тромбоцитов и гипергомоцистеинемии при тромботических процессах - № 3(19) – с. 36

Баркаган З.С., Суханова Г.А. Геморрагические мезенхимальные дисплазии: новая классификация нарушений гемостаза - № 1(17) – с. 14

Безруков А.В., Кутепов М.В., Шибанов А.Н. Минимизация объема пробы при выполнении коагулологических тестов - № 3(19) – с. 75

Белинин Г.Ю., Васильев В.И., Ефремов Е.Е., Васильев С.А. Клиническая эффективность криоафереза у больных с криоглобулинемиями - № 4(20) – с. 45

Бышевский А.Ш., Галян С.Л., Утумбаева М.К., Алборов Р.Г., Винокурова Е.А., Сулкарнаева Г.А., Шаповалов П.Я., Рудзевич А.Ю. Липопероксидация и индикаторы взаимодействия тромбин-фибриноген - № 3(19) – с. 41

Васильев С.А., Ефремов Е.Е., Берковский А.Л. Плазменный фибронектин – патофизиологические аспекты проблемы (дизадгезивность и фибронектинокомплексная патология), диагностическая и лечебная значимость - № 3(19) – с. 7

Ветчинникова О.Н., Плаксина Г.В., Юновидова Л.И., Коршунова Т.Н. Регуляция гемореологических нарушений у больных бронхиальной астмой методами квантовой гемотерапии - № 1(17) – с. 64

Гузов И.И., Кашежева А.З., Кухорева Т.А., Ефимов В.С. Тромбофилические состояния при беременности и лабораторные критерии их возникновения как причины осложнений на ранних сроках беременности - № 3(19) – с. 45

Зубарева Л.Д., Корякина Л.Б., Марченко В.И., Садах В.В., Курильская Т.Е., Рунович А.А. Возможности использования фетальных суспензионных культур для коррекции противосвертывающей системы гемостаза у больных ИБС - № 3(19) – с. 50

Иванов А.С., Гулидова О.В. Если предстоит операция. . . - № 1(17) – с. 74

Ильюшенко С.В., Трегубов А.А., Орел Е.Б., Рудакова В.Е., Берковский А.Л., Сергеева Е.В., Городецкий В.М., Васильев С.А. Рецидивирующие венозные тромбозы при первичном гиперапартиреозе – вариант тромбофилии? (описание случая) - № 4(20) – с. 78

Киричук В.Ф., Болотова Н.В., Николаева Н.В. Изменения микроциркуляторного гемостаза и реологии крови при сахарном диабете - № 4(20) – с. 12

Киричук В.Ф., Железнякова Н.А., Волин М.В., Хороводов А.Ю., Шварц Ю.Г. Показатели активации и агрегации тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца и различными формами фибрилляции предсердий - № 2(18) – с. 50

Климович Л.Г., Иващенко А.А., Рудько И.А. Высвобождение АТФ из плотных гранул и агрегация тромбоцитов у больных после шунтирования. Контроль дезагрегантной терапии - № 2(18) – с. 37

Климович Л.Г., Путято Н.А., Потехина А.В. Роль ингибиторов свертывания в локальных и системных воспалительных реакциях - № 1(17) – с. 27

Кондурцев В.А., Селезнев А.В. Характер изменений эритроцитов и их роль в патогенезе при геморрагических гемостазиопатиях - № 1(17) – с. 51

Константинова Е.Э. Основные закономерности изменения реологических свойств крови и состояния микроциркуляции у больных ишемической болезнью сердца в условиях дислипопротеинемий - № 2(18) – с. 62

Латышев П.Э., Ермаков Е.А., Семенькова Г.В., Игнатьев С.Ю. Случай массивной тромбоэмболии легочной артерии - № 4(20) – с. 72

Левин Г.Я. Нарушения гемостаза и ДВС-синдром в острый период ожоговой болезни - № 4(20) – с. 55

Ляпина Л.А., Пасторова В.Е., Смолина Т.Ю., Голубева М.Г., Григорьева М.Е., Ульянов А.М. Комплекс гепарин-лизин и его противосвертывающие свойства - № 1(17) – с. 37

Мамаев А.Н. Классификационные признаки приборов, регистрирующих коагуляцию - № 3(19) – с. 78

Мартынов М.Ю., Ясаманова А.Н., Галкина С.И., Козаева А.Х. Система гемостаза и табакокурение - № 1(17) – с. 57

Морозов Ю.А. Наследственный и приобретенный дефицит антитромбина III. Клиника, диагностика и лечение с использованием концентрата антитромбина III - № 3(19) – с. 23

Муравьев А.В., Якусевич В.В., Муравьев А.А. Микрогемореологические эффекты фармакологических препаратов: in vitro исследование - № 3(19) – с. 61

Николаев А.В., Вальтер П., Эгбринг Р., Гурия Г.Т. Тромбы из плазмы доноров с гиподисфибриногенемией Марбург не обладают фибровой структурой - № 1(17) – с. 30

Оберган (Смолина) Т.Ю. Сравнительные исследования антикоагулянтно-фибринолитических свойств комплексов дипептида Pro-Gly с низкомолекулярными гепаринами (НМГ) животного и растительного происхождения

Папаян Л.П., Капустин С.И., Кобилянская В.А., Воробьева Н.А., Митчелл М., Мор Г., Паншина А.М., Белязо О.Е., Блинов М.Н., Севидж Д. Новая мутация гена протеина S как этиопатогенетический фактор риска развития артериальных тромбозов в молодом возрасте - № 2(18) – с. 30

Паршина С.С., Киричук В.Ф., Головачева Т.В. Возможности электромагнитного излучения миллиметрового диапазона в коррекции функционального состояния системы гемостаза у больных стенокардией - № 2(18) – с. 55

Плющ М.Г. Использование рекомбинантногно активированного VII фактора свертывания крови для профилактики и лечения геморрагических осложнений (обзор литературы) - № 2(18) – с. 21

Покровский А.В., Чупин А.В., Калинин А.А. Отчет о клинической апробации препарата «Алпростан» Leciva (Zentiva) - № 4(20) – с. 21

Полухина М.Г., Куликов В.П., Усынин В.В., Лычев В.Г. Влияние гипоксической гиперкапнии на гемостаз и гемореологию - № 3(19) – с. 54

Попова Е.П., Болевич С.Б., Литвицкий П.Ф., Мухин Н.А. Тромбоцитарно-эндотелиальная дисфункция у больных фиброзирующим альвеолитом, осложненном легочной гипертензией: опыт применения вазапростана - № 1(17) – с. 46

Ройтман Е.В., Морозов Ю.А., Исаева А.М., Дементьева И.И. Феномен адренергической агрегации эритроцитов в эксперименте и клинике - № 3(19) – с. 69

Самуилова Д.Ш., Самсонова Н.Н., Кузнецова Е.Ю., Хургес И.С. Варианты индивидуальных различий концентрации иммуноглобулинов у детей с врожденными пороками сердца - № 4(20) – с. 33

Смирнов И.Ю., Левин В.П., Чирикова О.А. Факторы, определяющие адсорбцию белков плазмы крови на эритроцитах - № 4(20) – с. 64

Солпов А., Шенкман Б, Витковский Ю., Кузник Б. Platelet enhance CD4+ lymphocyte adhesion to extracellular matrix: role of CD40 ligand and P-selectin glycoprotein ligand - № 4(20) – с. 25

Стуров В.Г., Чупрова А.В., Берген О.И., Злобина В.Д., Бухтияров А.Н. Опыт организации и становления гемостазиологической помощи в Новосибирской области - № 4(20) – с. 74

Тадтаева З.Г., Кацадзе Ю.Л. Генетические признаки тромбофилии и уровень гомоцистеина в крови при мигрени и острых нарушениях мозгового кровообращения у детей - № 4(20) – с. 38

Фирсов Н.Н., Вышлова М.А. Теория спонтанной агрегации и сдвиговой дезагрегации эритроцитов - № 2(18) – с. 11

Худзик Л.Б., Бородулин В.Б., Орлова Л.С. Легочные кровотечения во фтизиопульмонологии – современные представления и проблемы - № 4(20) – с. 28

Чуваева А.В., Балоян Г.М., Ройтман Е.В., Тараян М.В., Иванов А.С. Диета и варфаринотерапия (случай из практики) - № 1(17) – с. 73

Штивельбанд И.Б., Кондратьева Л.В., Решетняк Т.М. Применение «Октагама» при тромбоцитопении у больных с антифосфолипидным синдромом (обзор литературы и описание двух случаев) - № 1(17) – с. 17

Ясаманова А.Н., Мартынов М.Ю. Внутрисосудистое свертывание крови и антиагрегантная терапия у больных с хронической сосудистой мозговой недостаточностью - № 2(18) – с. 69

Уважаемый коллега!

С 2004 года подписаться на журнал **«Тромбоз, гемостаз и реология»** возможно по каталогу **«Российский медицинский каталог»**.
Индекс для индивидуальных подписчиков — **3639**, индекс для организаций — **3640**.
Также Вы можете оформить прямую редакционную подписку на журнал **«Тромбоз, гемостаз и реология»** на 2005 год.
Для этого достаточно заполнить размещенный здесь бланк заказа и произвести оплату.
Стоимость подписки на все номера 2004 года (по одному экземпляру №№ 1–4) составляет 200 руб.

Заполните Доставочную карточку и пришлите вместе с квитанцией об оплате письмом по адресу:
Лаборатория экспресс-диагностики РНЦХ РАМН. Россия 119992 Москва, Абрикосовский пер., 2
Свой адрес пишите, пожалуйста, подробно и разборчиво.
В стоимость подписки включена доставка.

Подписка для организаций
Стоимость подписки для организаций составляет 1600 руб.
Оплата подписки для организаций производится на основании счета. Для этого заполните Доставочную карточку и пришлите ее письмом по адресу:
Лаборатория экспресс-диагностики РНЦХ РАМН. Россия 119992 Москва, Абрикосовский пер., 2
В Доставочной карточке просим Вас подробно и разборчиво указать **1)** Название организации; **2)** Ф.И.О. контактного лица; **3)** номер факса организации, по которому будет выслана копия счета; и **4)** почтовый адрес организации, по которому будет выслан оригинал счета.
При подписке на меньшее число номеров журнала за 2005 год, стоимость одного экземпляра составляет 200 руб.
В стоимость подписки включена доставка.

ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА

	пв	место	литер	ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА НА ЖУРНАЛ	ПИ № 779636
	«Тромбоз, гемостаз и реология»				
	ПОДПИСКА на 2005 год				

Куда	Индекс, адрес
Кому	Фамилия, инициалы
Оплата 200 руб. произведена	Дата

РЕДАКЦИОННАЯ ПОДПИСКА

Извещение

ООО «Гемостаз и реология»
получатель платежа

ИНН получателя платежа	7714216791
расчетный счет	№ 40702810600010000962
	в ОАО «Банк Москвы», г.Москва
кор. счет	№ 30101810500000000219
БИК	044525219

Вид платежа	Сумма
Подписка на «Тромбоз, гемостаз и реология» на 2005 г.	
Всего	

Кассир

Дата _____ Плательщик _____

Квитанция

ООО «Гемостаз и реология»
получатель платежа

ИНН получателя платежа	7714216791
расчетный счет	№ 40702810600010000962
	в ОАО «Банк Москвы», г.Москва
кор. счет	№ 30101810500000000219
БИК	044525219

Вид платежа	Сумма
Подписка на «Тромбоз, гемостаз и реология» на 2005 г.	
Всего	

Кассир

Дата _____ Плательщик _____

Уважаемый коллега!

С СЕНТЯБРЯ 2003 года журнал «Тромбоз, гемостаз и реология»

РЕФЕРИРУЕТСЯ

Всероссийским Институтом Научной и Технической Информации (ВИНИТИ)

Журнал внесен в отечественные и зарубежные базы данных,
что увеличивает цитируемость статей
и индекс цитируемости их авторов.

Ждем Ваших публикаций!

Редакция.

РЕДАКЦИОННАЯ ПОДПИСКА

Информация о плательщике

(Ф.И.О., адрес плательщика)

(ИНН)

Информация о плательщике

(Ф.И.О., адрес плательщика)

(ИНН)