Тромбоз Гемостаз Реология

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Выпускается один раз в квартал
Основан в 2000 г.

Quaterly
Founded in 2000

№ 2

Июнь 2005 г.

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

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

Передовая

Обзор

Оригинальные исследования

Юбилей

CONTENT

Leader

Review

Original papers

Jubilee

ПЕРЕДОВАЯ

ЕДИНАЯ КЛЕТОЧНО-ГУМОРАЛЬНАЯ СИСТЕМА ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА

Б. И. Кузник, Н. Н. Цыбиков, Ю. А. Витковский

Читинская государственная медицинская академия

UNIFORM CELL AND HUMORAL PROTECTION SYSTEM

B. I. Kuznik, N. N. Tsybikov, Yu. A. Vitkovsky

Chita State Medical Academy

In article there are proofs, that system of specific and non specific immunity, haemostasis, kallikrein kinine and renin angiotensine aldosterone system, acute phase proteins, lipid peroxide oxidation, platelet activating factor nitric oxide make the uniform cell and humoral system of protection. Interrelations of separate making parts of the uniform cell and humoral system are carried by cytokines, hormones, leukotriens, prostaglandins and other biologically active substances.

Еще в начале восьмидесятых годов прошлого века нами была выдвинута концепция, согласно которой система иммунитета, гемостаз и фибринолиз представляют собой единую клеточно-гуморальную защитную систему организма [35, 40, 74, 76]. Уже в те годы мы предполагали, что важную роль в объединении этих систем должны играть лейкоциты (лимфоциты и моноциты), макрофаги, эндотелий сосудистой стенки и система комплемента. В дальнейшем, в результате проведенных экспериментальных и клинических наблюдений, эта идея была полностью подтверждена. В частности, было показано, что удаление вилочковой железы у различных животных (крыс, морских свинок, кроликов и собак), а также у человека (при миастении) приводит не только к развитию иммунодефицита, но и возникновению гиперкоагуляции и торможению фибринолиза [41, 74]. Одновременно было установлено, что удаление сумки Фабрициуса на различных стадиях онтогенеза у цыплят и взрослых кур сопровождается аналогичными явлениями [41, 57, 67, 68, 74]. Инъекции тимэктомированным животным и бурсэктомированным птицам различных нейрогуморальных раздражителей (адреналина, ацетилхолина, гистамина, тромбина, тромбопластина), а также кровопотеря и переливание гетерогенной крови сопровождались массовой гибелью животных и птиц в результате развития тромбоэмболических осложнений. Предварительные инъекции тимэктомированным животным клеточного иммуномодулятора тималина и бурсэктомированным птицам комплекса соединений, выделенных из сумки Фабрициуса кур и получивших наименование бурсилин, ликвидировали не только развитие иммунодефицита, но и восстанавливали адекватный характер ответа со стороны системы гемостаза и фибринолиза на действие различных раздражителей [67, 68, 57, 74].

Эти исследования вскоре нашли подтверждение в клинических наблюдениях. При перитонитах, деструктивных заболеваниях лёгких, термической травме, гестозах, невынашивании и перенашивании беременности, многих инфекционных заболеваниях у взрослых и детей наряду с вторичными иммунодефицитами во многих случаях наблюдалось проявление хронической формы диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови (ДВС), сопровождающегося резким снижением уровня естественных антикоагулянтов и депрессией фибринолиза. Введение на протяжении 5—10 дней таким больным иммуномодуляторов тималина или тимогена не только способствовало ликвидации вторичных иммунодефицитов, но и приводило к нормализации процесса свёртывания крови и фибринолиза [5, 23, 27, 34].

В эти же годы нами было выдвинуто предположение, что неактивные факторы свёртывания крови, будучи проферментами, являются иммунотолерантными. В процессе активации при отщеплении ингибитора, наряду с приобретением ферментативных свойств, у факторов свёртывания крови и фибринолиза открываются активные (антигенные) детерминанты, в результате чего происходит образование к этим соединениям аутоантител (аАт), обладающих антикоагулянтными свойствами. Эта гипотеза была подтверждена в многочисленных исследованиях, показавших, что в условиях нормы в плазме человека и различных животных имеются аАт к факторам IIa и Xa. Аутоантитела не выявляются в сыворотке, ибо они потребляются в процессе гемокоагуляции. Концентрация аАт при развитии гиперкоагуляции резко падает, что связано с их потреблением. Так, после острой кровопотери у собак содержание аАт значительно уменьшается и возвращается к норме лишь на 7 день после кровопотери. Падение концен-

трации аАт к факторам IIa и Xa наблюдается у крыс и собак после введения адреналина, приводящего к развитию гиперкоагуляции. Аналогичные сдвиги наблюдаются при введении животным тромбина и тромбопластина [34, 74, 75].

У здоровых людей обнаружены аАт не только к тромбину и фактору Xa, но и к фрагментам фибриногена и фибрина, а также к TF. Особенно высока концентрация аАт к TF у многорожавших женщин [75].

При заболеваниях, сопровождающихся развитием тромбозов и хронического ДВС-синдрома, уровень аАт к факторам IIa и Xa значительно снижается, а к моменту выздоровления больного и ликвидации ДВС вновь нарастает [74, 75, 77]. В частности, у больных инфарктом миокарда в первые дни заболевания титр аАт к факторам IIa и Xa резко снижен, а по мере выздоровления повышается [34].

Чем выше концентрация фермента в крови, тем выше уровень образующихся к нему аАт. Так, у больных острыми и хроническими панкреатитами повышен титр аАт к трипсину и тромбину. Аналогичная картина наблюдается и у животных, у которых искусственно вызывали панкреатит введением желчи в поджелудочную железу [78].

В третьем триместре беременности наряду с гиперкоагуляцией обнаружено увеличение аАт к тромбину. аАт против активизированных факторов свёртывания крови выявляются у новорожденных детей, находящихся во время родового акта в состоянии гипоксии [45, 75].

Аутоантитела к факторам IIa и Xa были выделены методом аффинной хроматографии в чистом виде и изучены их свойства. Оказалось, что эти белки позитивно реагируют с сывороткой против IgG. Полученные соединения проявляют выраженный антитромбиновый эффект, ибо препятствуют образованию протромбиназы по внешнему и внутреннему механизму, а также связывают тромбин [74, 75, 76, 77, 79].

В дальнейшем было показано, что аАт могут образовываться не только к активированным, но и к неактивированным факторам свёртывания крови — прокоагулянтам. В частности, в крови больных антифосфолипидным синдромом были обнаружены аАт к протромбину, обладающие антикоагулянтной активностью. Аутоантитела к фактору II отличались высокой аффинностью. Обнаруженная в крови больных фосфолипидным синдромом гипопротромбинемия была объяснена наличием аАт к протромбину. Более того, установлено, что аАт к протромбину способны связываться с тромбоцитами, активированными тромбином, и ингибировать выделение простациклина эндотелием [88, 107, 110, 111, 126]. Недавно показано, что аАт к протромбину содержатся в сыворотке здоровых людей [29].

В сыворотке больных антифосфолипидным синдромом обнаружены аАт к тромбомодулину, протеину С и S, относящиеся к иммуноглобулинам класса G [109], а также к фактору X. У этих же больных обнаружены аАт к естественным антикоагулянтам, в том числе гепарансульфату, локализующемуся на поверхности эндотелия и в значительно степени обеспечивающему его атромбогенные свойства [111].

Приведенные данные лишний раз убеждают нас в том, что аАт к факторам свёртывания крови являются естественными антикоагулянтами. Образование аАт происходит в условиях нормы к активированным факторам свёртывания крови. Однако при патологических состояниях, когда концентрация аАт особенно велика, они способны связывать и прокоагулянты. По всей видимости, в подобных ситуациях изменяется структура фактора и появляются общие антигенные детерминанты как у активированных, так и неактивированных факторов свёртывания крови [34].

Таким образом, был обнаружен один из объединяющих механизмов, позволивший объяснить, как работает единая клеточно-гуморальная система защиты организма.

Результатом наших исследований явился выход в свет в 1989 году в издательстве «Медицина» монографии «Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма» (34). К этому времени стало ясно, что в единую клеточно-гуморальную защитную систему организма необходимо включить неспецифическую резистентность или неспецифический (врождённый) иммунитет (фагоцитоз, система комплемента). Мы указывали, что в систему неспецифической защиты должны быть включены белки острой фазы воспаления (БОФ), ибо их концентрация всегда изменяется в процессе иммунного ответа, что отражается на состоянии свёртывающей системы крови и фибринолиза.

Мы считали, что взаимосвязь между иммунитетом, гемостазом и неспецифической резистентностью осуществляется простагландинами, лейкотриенами, фактором, активирующим тромбоциты (PAF) и открытыми к тому моменту новыми биологически активными соединениями, синтезируемыми и секретируемыми в основном лимфоцитами, моноцитами и макрофагами, — цитокинами [34, 80].

В последние годы [12, 14, 15, 16, 65, 66, 125] был выявлен ещё один механизм, объясняющий взаимосвязь между системами иммунитета и гемостаза и

получивший наименование феномена образования лимфоцитарно-тромбоцитарной агрегатов (ЛТА). В общем пуле лимфоцитов у здоровых людей обнаружено в среднем 14±1% ЛТА. Оказалось, что взаимодействуют с кровяными пластинками Т-лимфоциты, несущие маркеры CD3+ и CD4+. Способностью взаимодействовать с тромбоцитами могут не только Т-хелперы (Th), но и клетки CD16+ (натуральные киллеры, NK).

После инкубации лимфоцитов с IL-2 число ЛТА повышалось более чем в 4 раза. Предварительная инкубация лимфоцитов с моноклональными Ат против IL-2 полностью устраняла способность ЛТА для NK-лимфоцитов и значительно тормозила эту функцию у Th. Полученные результаты свидетельствуют о том, что IL-2 является индуктором взаимодействия тромбоцитов и лимфоцитов с маркерами CD4+ и CD16+ [15, 16, 64, 65, 117, 124].

Инкубация цельной крови здоровых людей с IL-1β в 2,5 раза повышала число ЛТА, IL-8 и TNFα не изменяли способности лимфоцитов осуществлять взаимосвязь с кровяными пластинками [15, 16, 65, 125].

В отличие от IL1β, IL2 и IL16, противовоспалительные цитокины — IL4, IL10 и IFNγ существенно ингибировали лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию [15, 65, 66].

В основе взаимодействия лимфоцитов и тромбоцитов лежат иные механизмы адгезии, чем к коллагену, фактору фон Виллебранда (vWF) и фибриногену. Так, блокада антителами ГП IIb/IIIa не нарушает образование ЛТА. Предварительная инкубация лимфоцитов с моноклональными антителами (МкАт) против ICAM-1 практически полностью устраняет способность лимфоцитов вступать в контакт с тромбоцитами [15, 66].

Наиболее выражено повышают ЛТА коллаген и АДФ. Другие агонисты (PAF, адреналин, арахидоновая кислота) не оказывают существенного влияния на способность тромбоцитов прилипать к лимфоцитам [15, 66].

При заболеваниях, сопровождающихся вторичными иммунодефицитами и развитием ДВС-синдрома, число ЛТА значительно изменяется как в ту, так и в другую сторону. Ликвидация иммунодефицитов и ДВС зачастую восстанавливает число лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов до нормы.

Следует отметить, что тканевые базофилы (тучные клетки), являющиеся регуляторами микроциркуляции [81, 82], также способны образовывать агрегаты с лимфоцитами. В этой реакции могут принимать участие лишь те тканевые базофилы, которые несут на себе рецепторы к гистамину [58]. При Аг стимуляции число таких розеток увеличивается. По всей видимости, розеткообразующая функция тканевых базофилов имеет непосредственное отношение к реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), обозначаемой, как кожная базофильная гиперчувствительность [58].

Между тем, исследования последних лет показывают, что наши представления о единой защитной системе организма должны быть существенно пересмотрены. Нет никакого сомнения, что при иммунном ответе в реакцию вовлекаются не только неспецифическая резистентность (неспецифический или врожденный иммунитет), сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, свёртывание крови и фибринолиз, но и калликреин-кининовая, ангиотензин-ренин-альдостероновая системы, процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), а возможно, и другие ферментные системы.

Известно, что при проникновении Аг в организм первыми в контакт с ним вступают макрофаги, в том числе клетки Лангерганса. Связав Аг, они мигрируют по афферентным лимфатическим сосудам в регионарные лимфатические узлы и расщепляют Аг, который приобретает иммуногенную форму. Непосредственно в лимфоузлах клетки Лангерганса представляют Аг Т-хелперам (Th). Эта реакция осуществляется при участии цитокинов **(рис. 1)**. В частности, активированные клетки Лангерганса и другие макрофаги синтезируют и секретируют IL-1, IL-6, IL-8, IL-11, IL-12, IL-18, TNFα, концентрация которых увеличивается не только местно, но и резко возрастает в периферической крови. Как показывают многочисленные исследования [11, 12, 13, 44, 64, 83, 103, 104, 123], все перечисленные цитокины стимулируют сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, процесс свёртывания крови и приводят к торможению фибринолиза. Эта реакция проявляется за счёт активации эндотелия и макрофагов (моноцитов), экспрессирующих фактор фон Виллебранда (vWF), тканевой фактор (TF), а также активаторы и ингибиторы фибринолиза. Одновременно IL-1, IL-6 и TNFα стимулируют гепатоциты, что приводит к увеличению концентрации белков острой фазы воспаления — БОФ [53, 103, 104, 117]. Напомним, что к последним, в частности, относятся фибриноген, α_2-макроглобулин (α_2Mg), α_1-антитрипсин (α_1Ат) и другие, принимающие участие в процессе свёртывания крови и ингибирующие фибринолиз. Один из основных БОФ — С-реактивный белок (CRP) — имеет непосредственное отношение к течению иммунологических реакций, в больших дозах тормозит фагоцитоз, активирует систему комплемента, способствует продукции IL-1α и β, а так-

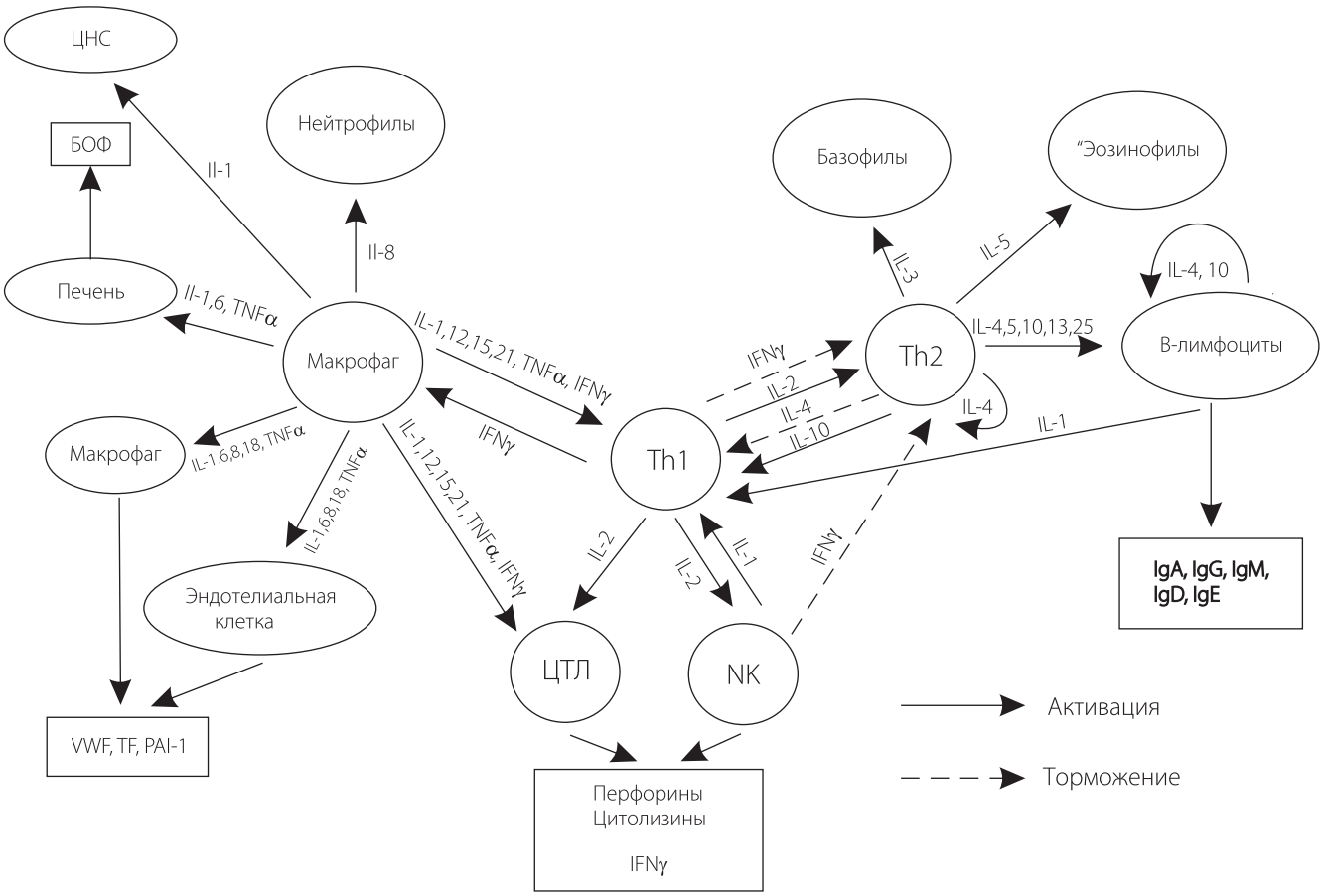

Рис. 1. Роль цитокинов в интеграции клеток в имунном ответе.

же TNFα, играющих важную роль не только в развитии воспаления, но и в регуляции синтеза БОФ и иммунном ответе. CRP участвует в экспрессии TF моноцитами и макрофагами и тем самым усиливает течение ДВС-синдрома. Связываясь с PAF, CRP способствует агрегации тромбоцитов, а также секреции из α-гранул серотонина. CRP в тромбоцитах стимулирует образование тромбоксана A_2 (TxA_2), вызывающего необратимую агрегацию кровяных пластинок. Высказывается предположение, что CRP блокирует действие гепарина и тем самым ускоряет переход фибриногена в фибрин под воздействием тромбина. Между тем, CRP также способен образовывать комплексы с фибриногеном, активирующие систему комплемента. Наконец, CRP проявляет антиоксидантные свойства, так как ингибирует продукцию супероксида [53, 60, 61, 113].

Сывороточный амилоид P, являясь острофазным белком, в присутствии лигандов, способен отменять действие агрегированного CRP на агрегацию и секрецию тромбоцитов. Кроме того, этот белок усиливает антикоагулянтный эффект низких доз гепарина и тем самым препятствует образованию фибринового сгустка [96].

Другой острофазный белок — орозомукоид — обладает способностью оказывать иммуномодулирующее воздействие. В то же время орозомукоид блокирует антикоагулянтные свойства гепарина и вызывает агрегацию тромбоцитов. В высоких концентрациях орозомукоид ингибирует реакцию бласттрансформации и кемпинг-рецепторы к КонА на лимфоцитах. Кроме того, орозомукоид способен тормозить синтез IgM и в меньшей степени — IgG в культуре лимфоцитов периферической крови человека. Наконец, проявляя сродство к гепарину, орозомукоид препятствует его взаимодействию с A-III и тем самым способствует развитию ДВС-синдрома [53, 60].

За последние годы особо важное значение в иммунологических реакциях отводят α_2-макроголобулину (α_2-Mg), являющемуся не только острофазным белком, но и естественным антикоагулянтом, а также ингибитором фибринолиза [2, 25, 33, 45]. В то же время α_2-Mg способен образовывать прочные, устойчивые комплексы с IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNFα, IFNα и β, трансформирцющим фактором роста β (TGFβ) и многими другими [24, 54]. Более того, в настоящее время α_2-Mg приписываются следующие функции: 1) акцептора, ингибирующего функции цитокинов; 2) фактора, расщепляющего связанными ферментами избыток цитокинов; 3) транспортирует цитокины к клеткам мишеням;

4) регуляция транспорта цитокинов к плазматическим мембранам и внутри клетки; 5) регуляция презентации Аг; 6) определение активации/супрессии главного комплекса гистосовместимости дефицитом/избытком лиганда; 7) регуляция с помощью фиксации TGFβ перехода хронической воспалительной реакции в острую; 8) управление через «сигнальный» рецептор пролиферацией клеток; 9) взаимодействие с компонентом комплемента C_1, предупреждающим его активацию [24].

Представленные данные убедительно свидетельствуют о том, какую важную роль играют БОФ в реакциях иммунитета и гемостаза.

Известно, что цитокины способны оказывать непосредственное и опосредованное влияние на процесс свёртывания крови. Так, IL-8, являющийся хемокином, не только стимулирует хемотаксис и хемокинез нейтрофилов и базофилов, но и активирует процесс свёртывания крови [103]. Таким же свойством обладает и IL-12, способный связывать гепарин. Отметим, кстати, что IL-12, являясь одним из главных стимулятором NK-лимфоцитов, должен способствовать разрушению чужеродных клеток, что также неминуемо отражается на процессе свёртывания крови и фибринолизе.

Важнейшим регулятором сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, свёртывания крови и фибринолиза является IL-1, образуемый при Аг стимуляции макрофагами, моноцитами, клетками Лангерганса, эндотелиоцитами, эпителиальными, мезотелиальными клетками, фибробластами, нейтрофилами, NK-лимфоцитами, клетками Лейдига и Сертори, В-лимфоцитами, базофилами, тучными клетками и др. [18].

В опытах *in vitro* IL-1, при воздействии на лимфоциты в первые часы, приводит к выходу в окружающую среду соединений, блокирующих адгезию и агрегацию тромбоцитов, естественных антикоагулянтов и активаторов плазминогена. Однако через 24 часа под влиянием IL-1 возникают прямо противоположные изменения; в культуральную среду выделяются стимуляторы агрегации, прокоагулянты и ингибиторы фибринолиза [11, 12, 123]. При инкубации с эндотелиальными клетками IL-1 способствует секреции vWF и PAF, что сопровождается резким усилением агрегации тромбоцитов.

Стимулируя эндотелиоциты, моноциты и макрофаги, IL-1α и β приводит к синтезу и секреции TF. Кроме того, IL-1 препятствует образованию тромбомодулина, благодаря чему уменьшается способность эндотелиальных клеток активировать протеин С (PtC), ибо на их поверхности уменьшается число мест связывания протеина S.

Эндотелиальные клетки при инкубации с IL-1 с одной стороны могут усиливать синтез TPA, а с другой — ингибитора TPA. При этом состояние фибринолитической активности крови при Аг стимуляции будет определяться соотношением синтезируемых и секретируемых эндотелиоцитами активаторов и ингибиторов фибринолиза.

Г. В. Андреенко и др. [1] изучали влияние IL1 на состояние фибринолитической активности крови в условиях нормы и патологии. Оказалось, что при однократном введении IL1 у экспериментальных животных наблюдалось торможение фибринолитической активности цельной плазмы и её эуглобулиновой фракции. Обнаруженный эффект был связан с уменьшением в крови TPA и повышением ингибитора TPA. Торможение фибринолитической активности крови под влиянием ингибитора тканевого активатора плазминогена 1 типа (TPAI-1) проявлялась на фоне её стимуляции адреналином, тромбином и диэрготоксином. Вместе с тем, на фоне ингибиции фибринолиза IL-1 увеличивал скорость растворения фибринового сгустка. Всё сказанное позволяет считать, что действие IL-1 на фибринолиз определяется его исходным фоном. Как показывают наши исследования, при патологических состояниях, сопровождающихся резким повышением уровня провоспалительных цитокинов, в том числе IL-1α и β, как правило, возникает гиперкоагуляция и депрессия фибринолиза [34, 36, 37, 39, 51, 72, 103, 104].

Не подлежит сомнению, что макрофаги являются основными продуцентами цитокинов семейства TNF. В частности, TNFα — цитокин широкого спектра действия с выраженной цитотоксической, провоспалительной и иммуномодуляторной активностью. Изменение продукции TNFα в организме может оказывать либо протекторное, либо патогенной действие [18, 62, 63]. Повышение синтеза TNFα при инфекциях приводит к активации нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов, что играет ведущую роль в формировании противоинфекционного иммунитета. TNFα участвует во всех стадиях воспаления, включая мобилизацию воспалительных клеток, ограничение патологического процесса и даже терминацию, заключающуюся в усилении репаративных процессов за счёт способности стимулировать рост фибробластов и образование новых сосудов [18, 59].

В то же время TNFα, разрушая клетки, а также способствуя экспрессии TF, значительно усиливает процесс свёртывания крови [44, 63, 64, 71, 103, 104].

Активированные Аг CD4+-лимфоциты мигрируют из лимфоузлов через кровь. Среди активиро-

ванных Т-лимфоцитов преобладают Th-1. Их функция, как известно, сводится, главным образом, к продукции IL-2, IL-12 и IFNγ, являющихся сильнейшими активаторами макрофагов. Между тем, IL-2 и IL-12 служат мощными стимуляторами ЦТЛ и NK-лимфоцитов, осуществляющих контроль над специфической (ЦТЛ) и неспецифической (NK-клетки) гибелью чужеродных клеток и клеточным иммунитетом. Более того, IL-2 резко ускоряет свёртывание крови и тормозит фибринолиз, что, в конечном итоге, может сопровождаться развитием ДВС [4, 33, 83].

В процессе свёртывания крови и фибринолиза принимают участие компоненты калликреин-кининовой системы — прекалликреин и высокомолекулярный кининоген (ВМК) [2, 9, 10, 89]. Активация калликреина осуществляется фактором XIIa и усиливается теми же цитокинами [I-L1, IL-6, TNFα], что и процесс свёртывания крови. Включение калликреин-кининовой системы в общий комплекс защитных реакций приводит к активации комплемента, способствует усилению кровообращения в зоне патологического процесса и стимуляции или торможению ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Последняя вовлекается в процесс благодаря действию калликреина, приводящего к высвобождению ренина из связи с протеином, а также ангиотензин-превращающего фактора (АПФ), который с одной стороны способствует переходу ангиотензина I в ангиотензин II, а с другой — разрушению брадикинина [9, 10, 22, 70, 86].

Участие в регуляции кровяного давления — это основная, но далеко не единственная фугкция АПФ. В частности, установлено, что к АПФ имеются рецепторы на фибробластах, лимфоцитах, макрофагах и моноцитах, благодаря чему этот фермент стимулирует течение иммунологических реакций и усиливает репаративные процессы [22].

Следует отметить, что ангиотензин II, являясь активатором макрофагов, также может оказывать влияние на состояние иммунной системы. Кроме того, он стимулирует агрегацию тромбоцитов (за счёт выделения PAF) и усиливает свёртываемость крови. Последняя реакция обусловлена сосудосуживающим действием ангиотензина II, приводящим к экспрессии стимулированным эндотелием TF. Кроме того, под воздействием ангиотензина II происходит выброс из моноцитов, макрофагов и эндотелиальных клеток TPAI-1, что сопровождается торможением фибринолиза [22, 33].

Особенно ярко взаимосвязь указанных систем проявляется при воспалении. В частности, при развитии воспалительной реакции всегда наступает разрушение клеток и осуществляется взаимодействием эндотелия с тромбоцитами, лейкоцитами, свёртывающей системой крови, фибринолизом, калликреин-кининовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой системами и системой комплемента. Каскад воспалительных реакций, как известно, начинается с активации эндотелия, в которой участвует TxA_2, образующийся тромбоцитами. После краткой вазоконстрикции наступает вазодилатация, вызываемая в основном оксидом азота (NO), образуемого из L-аргинина под воздействием №-синтазы в ответ на стимуляцию эндотелия воспалительными цитокинами IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, TNFα и IFNγ [30, 122], а также PAF и брадикинином, повышающим проницаемость сосудов и способствующим возникновению отёка [106]. В то же время NO служит не только вазодилятатором, но и мощным дезагрегантом, а также активатором фибринолиза, что является на первых этапах развития воспаления одной из защитных реакций, препятствующих образованию сладжей и внутрисосудистому свёртыванию крови [19, 30, 101].

Между тем, гиперпродукция NO может оказать медвежью услугу, ибо приводит к нейродегенеративным расстройствам. Известно, что избыток NO подавляет ферменты дыхательной цепи цикла Кребса и синтеза ДНК, что и сопровождается гибелью нейронов мозга [98, 120]. В то же время повреждение сосудистого эндотелия приводит к снижению продукции NO, что обусловлено ограниченной доступностью для его синтеза тетрагидробиоптерина, при отсутствии или недостатке которого меняется функция NO-синтаз. Вместо окисления аргинина эти ферменты восстанавливают молекулярный кислород до супероксид-анион-радикала даже при наличии больших концентраций субстрата (L-аргинина), что чревато усилением агрегации тромбоцитов и возможностью возникновения тромбозов [19]. По этой причине для улучшения функции эндотелия и снижения риска развития ДВС и тромбозов рекомендовано применение антиоксидантов [8, 50] ограничивающих концентрацию активных форм кислорода и тем самым ограничивающих инактивацию NO до нитрита и нитрата. Другой механизм ограничения тромбообразования направлен на увеличение синтеза NO под воздействием ингибиторов АПФ, что улучшает функцию эндотелия за счёт снижения деградации брадикинина — эндогенного агониста высвобождения NO из эндотелия [19].

Стимуляция эндотелия приводит к переходу отрицательно заряженных фосфолипидов из внутреннего слоя в наружный, что сопровождается не только агрегацией тромбоцитов, но и усилением

процесса свёртывания крови [25, 26]. При этом происходит деполяризация мембраны тромбоцитов [102]. На поверхности отрицательно заряженных фосфолипидов появляются адгезивные молекулы и интегрины, способствующие прикреплению лейкоцитов к эндотелию и переход их в воспалительный очаг. Следует заметить, что активация эндотелия и экспрессия адгезивных молекул, вызываемая эндотоксинами, гистамином, тромбином, происходит за считанные секунды и минуты и продолжается на протяжении нескольких часов. Если же активация эндотелия при воспалении осуществляется цитокинами, то эта реакция протекает более медленно, ибо она зависима от синтеза полипептидов и белков. В то же время эффект такой активации длится несколько дней [44].

Как бы то ни было, повышение проницаемости эндотелия является одним из условий экспрессии TF, который при взаимодействии с фактором VIIa (последний активируется под влиянием TF) приводит к появлению на отрицательно заряженных фосфолипидах фактора Xa, переводящего в комплексе с фактором Va и ионами Ca^{2+} протромбин в тромбин. При повреждении эндотелия активируются контактные факторы свёртывания крови (XII и XI), вовлекающие в реакцию калликреин-кининовую систему с образованием в конечном итоге брадикинина. Из стимулированного эндотелия выделяется TPA, способствующий синтезу плазмина и растворению появляющихся фибриновых сгустков [25, 45, 69].

Следует отметить, что поперечное перемещение фосфолипидов как в клетках, так и в кровяных пластинках совпадает с везикуляцией мембран [87]. Микровезикулы не только несут на своей поверхности отрицательно заряженные молекулы фосфатидилсерина, но и антигены TF, если везикулы отделяются от эндотелиоцитов, моноцитов и макрофагов [116]. Выделяющийся при воспалении TPAI-1 усиливает образование эндотелиальных микровезикул [90], стимулирующих активацию и экспрессию TF [115]. Микровезикулы из тромбоцитов при контакте с эндотелиальными клетками способствуют образованию TxB_2, усиливающего агрегацию кровяных пластинок [112]. Кроме микровезикул при активации клеток появляются также экзосомы (0,03–0,1 микрон), которые участвуют в представлении Аг лимфоцитам и уничтожении клеток-мишеней. Эти микропузырьки имеют более низкий прокоагулянтный потенциал, чем микровезикулы [99]. Экзосомы обогащены тетраспанинами (CD9, CD63, CD81, CD82) и молекулами MHC II класса [120]. Следовательно, микровезикулы и экзосомы различного происхождения (эндотелиального, тромбоцитарного, лейкоцитарного) принимают участие не только в процессе свёртывания крови, но и иммунитете.

При воспалении стимулируются все без исключения виды лейкоцитов, в том числе и моноциты. При этом активированный фактор X (Xa) способен взаимодействовать с рецепторами на эндотелии и моноцитах и приводить к образованию тромбина механизмами, независимыми от наличия TF и фактора VIIa. Активация моноцитов сопровождается экспрессией на их поверхности адгезивных молекул, принадлежащих к семейству β_2-интегринов, способных связывать фактор X. При этом катепсин G, освобождающийся из активированных моноцитов, вызывает ограниченный протеолиз иммобилизованного на мембране фактора X с образованием фактор Xa, переводящего в комплексе с фактором Va протромбин в тромбин [69].

Особо важную роль в процессе воспаления играет PAF, синтез которого усиливается под воздействием таких агонистов, как тромбин, брадикинин, гистамин, вазопрессин, ангиотензин II, лейкотриены и простагландины. PAF в 1000 раз сильнее действует на проницаемость сосудов, чем гистамин. Под воздействием PAF значительно возрастает адгезия лейкоцитов к эндотелию со всеми вытекающими отсюда последствиями. PAF является мощным индуктором синтеза провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNFα), усиливающих пролиферацию клеток, образование PAF и процесс свёртывания крови. Таким образом замыкается порочный круг: тромбин → PAF → провоспалительные цитокины → PAF → тромбин. Следует, однако, заметить, что эти реакции осуществляются не только последовательно, но и параллельно друг другу [69].

Появление в процессе воспаления иммунных комплексов стимулирует классический путь активации системы комплемента, тогда как тромбин и плазмин, как и полисахариды клеточной стенки бактерий, активируют комплемент по альтернативному пути. Активация системы комплемента, сочетающаяся с одновременным увеличением концентрации IL-6, IL-8, TNFα, приводит к значительному повреждению тканей [85], что сопровождается внутрисосудистым свёртыванием крови. Между тем, иммунные комплексы, связанные с C1q, усиливают секрецию TNFα и IFNγ Т-лимфоцитами человека, что опять таки приводит к гиперкоагуляции. В свою очередь продукция субкомпонента комплемента C1q макрофагами модулируется провоспалительными цитокинами IL-1, IL-6 и IFNγ [95].

Известно, что активация комплемента сопровождается усилением фагоцитоза и цитотоксичес-

ких эффектов. Воспалительное действие системы комплемента связано с появлением анафилатоксинов (C3a, C5a), являющимися цитокиноподобными соединениями. В культуре эндотелиальных клеток C3a и C5a вызывают усиление регуляции m-РНК для IL-8, IL-1β и RANTES и снижение для IL-6 [108]. Под воздействием C3a и C5a в организме происходит дегрануляция тучных клеток и базофилов. При этом выделяются биологически активные соединения, усиливающие агрегацию тромбоцитов (PAF, серотонин, TxA_2), комплекс противосвёртывающих соединений — гепарин, хондроитинсульфаты A и C, дерматансульфат и гепарансульфат, а также соединения, переводящие плазминоген в плазмин. Установлено, что в результате дегрануляции базофилов содержание в них гепарина и гепариноподобных веществ в первые 2 часа уменьшается и восстанавливается до исходного уровня, благодаря усилению синтеза, через 4–6 часов [58]. Кроме того, базофилы секретируют целый ряд протеолитических ферментов (трипсино- и хемотрипсиноподобные ферменты), в том числе усиливающих разрушение фибриногена и фибрина. Наконец, при дегрануляции базофилов происходит выделение калликреиноподобного фермента, активирующего фактор Хагемана [108]. Всё это не может не отразиться на состоянии системы гемостаза [32, 34, 58].

Высвобождающийся при дегрануляции базофилов гистамин также значительно ускоряет свёртывание крови и стимулирует фибринолиз [38, 52, 58] за счет экспрессии TF и выделения TPA [38], а возможно, и образования микровезикул [25, 26]. Анафилатоксины обеспечивают стимуляцию и хемотаксис нейтрофильных гранулоцитов и мононуклеаров, защищающих организм от микробов и продуцирующих цитокины, в том числе IL-1β, TNFα и другие, длительное действие которых ведёт к усилению процесса свёртывания крови [44]. Этому же способствует появлению мембранатакующего комплекса (C5b-C9), под воздействием которого усиливается связывание IL8 с лейкоцитами и тем самым повышается миграция клеток в очаг воспаления [121].

Вместе с тем появление тромбина приводит к расщеплению C3a и C5a до неактивных фрагментов, и таким образом осуществляется неспецифический контроль за активацией системы комплемента [42].

Отдельные компоненты и субкомпоненты системы комплемента при своей активации не только влияют на течение иммунитета, но и значительно изменяют состояние свёртывающей системы крови и фибринолиза. Так, в опытах *in vitro* C1g в сравнительно низкой дозе в 3–4 раза увеличивает распластывание тромбоцитов и адгезию их к стеклу, а также сокращает время свёртывания крови, каолиновое и кефалиновое время, но не влияет на тромбиновое время. В высоких дозах C1g уменьшает протромбиновое и кефалиновое время плазмы, дефицитной по V и VII+X факторам, и нормализует время свёртывания плазмы больных гемофилией A и B. Активация системы комплемента по классическому и альтернативному пути приводит к стимуляции лизиса сгустка, что позволяет говорить о наличии в организме комплемент-зависимого фибринолиза [34, 43]. Субкомпонент системы комплемента C1s ускоряет конверсию протромбина в тромбин, компонент C3a повышает чувствительность фактора X к факторам VIIa и IXa, а C9 усиливает взаимодействие фактора VII/VIIa и TF.

При стимуляции иммунитета не остаются безучастными и процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ). Их усиление происходит под воздействием хемокинов, в том числе IL-8 и IL-16, выделяемых макрофагами, моноцитами, стимулированными Т-лимфоцитами, нейтрофилами и другими клетками [18, 63, 64]. Процессам ПОЛ способствует активация фосфолипазы A_2, запускающей метаболизм арахидоновой кислоты. При этом образуются супероксиды — простагландины G_2 и H_2, являющиеся физиологическими усилителями свободнорадикального окисления (СРО). Активаторами фосфолипазы A_2 могут быть IL-1, TNFα, а также C5a и тромбин, увеличение концентрации которых всегда наблюдается при стимуляции иммунного ответа. Кроме того, усиление процессов ПОЛ наступает под воздействием целого ряда БОФ, в том числе С-реактивного белка, гаптоглобина и других [53, 60, 92]. При активации ПОЛ наступает усиление агрегации тромбоцитов, развивается гиперкоагуляция и ингибируется фибринолиз [6, 7, 8, 47, 48, 49, 50].

Под влиянием IL-2 не только стимулируются ЦТЛ и NK-лимфоциты, но и Th2, продуцирующие IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, IL-16 и другие. IL-3 стимулирует рост и развитие базофилов, а IL-5 — эозинофилов [18, 54, 63, 64, 105]. Не останавливаясь на функции этих клеток, играющих чрезвычайно важную роль в поддержании гомеостаза при аллергических заболеваниях, обратим лишь внимание на то, что эозинофилы, как и базофилы, являются продуцентами плазминогена [38, 85, 96].

Противовоспалительные цитокины — IL-4 и IL-10 — замедляют свёртывание крови и стимулируют фибринолиз. Более того, IL-4, совместно с TGFβ, супрессирует функцию Th1 и тем самым прекращает действие IL-2, IL-12 и других цитокинов на ЦТЛ и NK-клетки, а также способствует уменьшению

Рис. 2. Защитная роль тромбина при воспалении.

выработки провоспалительных цитокинов, что, в конечном итоге, приводит к ликвидации так часто возникающего при тяжелых патологических состояниях ДВС-синдрома [14, 17, 21, 124].

Но не только система иммунитета может воздействовать на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, свёртывание крови и фибринолиз. Существует и обратная связь между системой гемостаза с одной стороны и состоянием специфического и неспецифического иммунитета — с другой. Так, появление в циркуляции малых доз тромбина оказывает стимулирующее влияние на иммунитет, фагоцитоз, активацию системы комплемента и препятствует развитию воспаления [44, 46]. Безусловно, это — защитная реакция, и подавлять её введением естественных антикоагулянтов следует лишь в том случае, если она из физиологической становится патологической и грозит возникновением ДВС, приводящего к полиорганной недостаточности.

За последние годы на тромбоцитах, эндотелии, фибробластах, базофилах, тучных клетках и нейронах обнаружено семейство особых рецепторов, активируемых протеиназами (PARs). Установлено, что сериновые протеиназы, относящиеся к факторам свёртывания крови (IIa, Xa, VIIa), а также комплекс TF: VIIa и др. способны выполнять функцию сигнальных молекул и через рецепторы PAR-1, PAR-2 и PAR-4 оказывать влияние на функциональную активность клеток и течение воспалительных реакций [70; 91, 93]. При этом усиливается проницаемость сосудов и взаимодействие лейкоцитов с эндотелиальными клетками. Одновременно тромбин, активируя PAR-1 и PAR-2 тромбоцитов, приводит к их адгезии. Через PAR-1 фактор IIa, воздействуя на эндотелий, способствует образованию провоспалительных цитокинов — IL-1, IL-6 и IL-8, принимающих участие в регуляции сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, свёртывания крови и фибринолиза, а также обеспечивающих взаимодействие отдельных видов лейкоцитов в иммунном ответе [11, 13, 18, 33, 63, 64].

С другой стороны факторы IIa, VIIa и Xa, через PAR-1 и PAR-2 оказывая влияние на базофилы и тучные клетки, вызывают высвобождение провоспалительных цитокинов, гистамина, ФАТ и $ТхА_2$ и тем самым способствуют развитию воспаления. Недавно было установлено, что малые дозы тромбина обладают вазопротекторным действием, что связано с высвобождением из эндотелия NO [20] **(рис. 2)**

На течение иммунных реакций влияют также естественные антикоагулянты. В частности, анти-

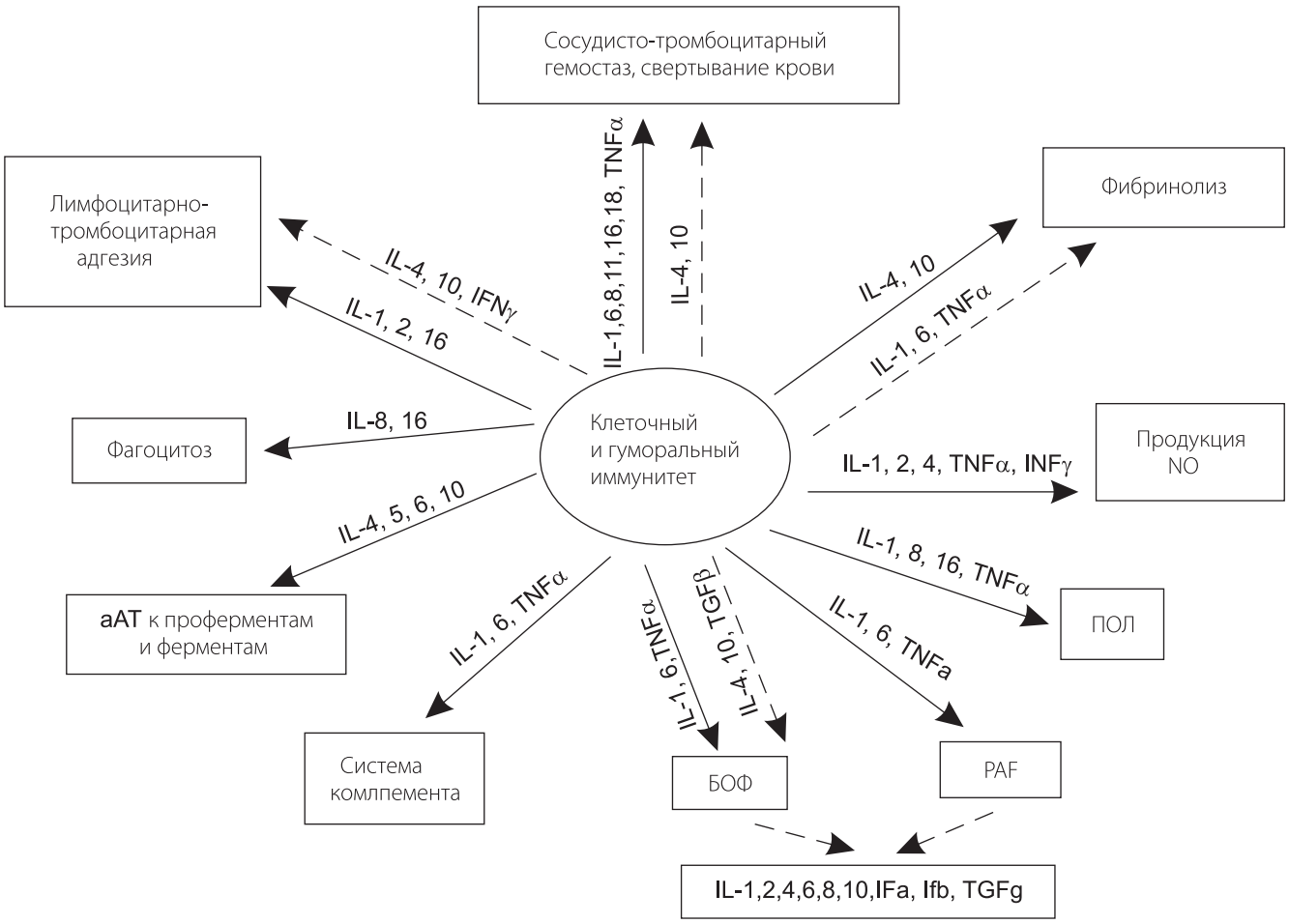

Рис. 3. Роль цитокинов в регуляции защитных реакций организма.

тромбин III (A-III) и протеин C (PтC) приводят к усилению продукции провоспалительных цитокинов — IL-6, IL-8 и TNFα [129], тогда как блокада активации PтC сопровождается резким увеличением синтеза провоспалительных цитокинов [93]. Ингибитор внешнего пути свёртывания — TFPI с одной стороны способен блокировать фактор Xa и комплекс TF: VIIa, а с другой — ингибирует действие вазоактивных протеаз, в том числе анафилотоксина C5a, образующегося в процессе активации системы комплемента [3].

Не вызывает сомнения, что патологический процесс для организма является стрессирующим фактором, со всеми вытекающими отсюда последствиями.

При стрессе проявляются весьма своеобразные взаимодействия нейроэндокринной и иммунной систем. Известно, что под влиянием агрессивных факторов внешней среды (микробных, болевых, психоэмоциональных и других) всегда активируется нейроэндокринная система: гипоталамус–гипофиз–кора надпочечников. В результате усиливается выделение АКТГ, что приводит к повышению секреции глюкокортикоидов в коре надпочечников, благодаря чему тормозится выделение IL-1 макрофагами и угнетается иммунный ответ в случае его избыточности [31, 92, 113, 126], а также ускоряется свёртываемость крови [55, 61].

Все представленные данные позволяют прийти к выводу, что иммунитет, гемостаз, калликреин-кининовая и ренин-ангиотензин-альдостероновая система, неспецифическая резистентность (включая БОФ, PAF, NO), процессы ПОЛ и антиоксидантной защиты составляют единую клеточно-гуморальную систему защиты организма. Взаимосвязь в этой системе между отдельными её составными частями осуществляется главным образом посредством цитокинов, а также гормонов, простагландинов, лейкотриенов, нейропептидов и других биологически активных соединений [11, 34, 35, 36, 42, 43, 51, 55, 72] **(рис. 3)**.

Доказательством выдвигаемой гипотезы являются многочисленные клинические наблюдения, свидетельствующие о том, что применение биорегулирующей терапии (цитокинов, цитомединов, цитаминов, цитогенов) сопровождается нормализацией всех звеньев единой клеточно-гуморальной защитной системы организма [4, 5, 23, 34, 36, 37, 39, 56, 62, 68].

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреенко Г. В., Ашмарин И. П., Карбасова М. А. Влияние интерлейкина 1 на состояние фибринолитической активности крови. // Физиологический журнал СССР. 1989. № 2. С. 195-199.
2. Баркаган З. С. Геморрагические заболевания и синдромы. М. «Медицина». 1988. 528 с.
3. Бокерия Л. А., Климович Л. Г., Потехина А. В. и др. Механизмы вовлечения ингибиторов свёртывания в развитие воспалительной реакции и перспективные направления антикоагулянтной терапии // Клиническая физиология кровообращений. 2004. № 1. С. 46-55.
4. Бриль Д. Е. Влияние ронколейкина на иммунитет и гемостаз в норме и при хроническом простатите. Автореф. дисс.… кандидата мед. наук. Чита. 2001. 21 с.
5. Будажабон Г. Б. Взаимосвязь иммунитета и гемостаза в клинике. Автореф. дисс.… доктора мед. наук. Л. 1988. 32 с.
6. Бышевский А. Ш., Левин Г. А., Волков А. И. и др. Гемостаз при гипертиреозе в зависимости от интенсивности липопероксидации в тромбоцитах // Тромбоз, гемостаз и реология 2001. № 2 (6). С. 24-26.
7. Бышевский А. Ш., Умутбаева М. К., Алборов Р. Г. Связь гемостаза с перекисным окислением липидов. М.: Медицинская книга, 2003. 95 с.
8. Бышевский А. Ш., Умутбаева М. К., Алборов Р. Г. Антиоксиданты в коррекции гемокоагуляционных сдвигов. М.: Медицинская книга, 2004. 79 с.
9. Веремеенко К. Н. Кининовая система. Киев. «Здоровья». 1977. 184 с.
10. Веремеенко К. Н., Голобородько О. П., Кизим Л. И. Протеолиз в норме и при патологии. Киев «Здоровья». 1988. 200 с.
11. Витковский Ю. А. Цитокины в регуляции системы гемостаза. Автореф. дисс.… докт. мед. наук. Чита. 1997. 32 с.
12. Витковский Ю. А., Кузник Б. И. Влияние свертывания крови и фибринолиза на содержание субпопуляций лимфоцитов, цитокинов и иммуноглобулинов // Тромбоз, гемостаз и реология. 2001. № 4. С. 21-23.
13. Витковский Ю. А., Кузник Б. И. Влияние интерлейкина-1 на способность лимфоцитов выделять факторы, влияющие на адгезию и агрегацию тромбоцитов, свертывание крови и фибринолиз // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. 2002. Т. 88, № 4. С. 468-475.
14. Витковский Ю. А., Кузник Б. И., Еделев Д. А., Солпов А. В. Влияние интерлейкинов 4 и 10 на систему гемостаза in vitro // Иммунология. 2001. № 1. С. 43-45.
15. Витковский Ю. А., Кузник Б. И., Солпов А. В. Феномен лимфоцитарно-тромбоцитарного розеткообразования // Иммунология. 1999. № 4. С. 35-37.
16. Витковский Ю. А., Кузник Б. И., Солпов А. В. Влияние цитокинов на лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию // Медицинская иммунология. 2002. Т. 4, № 2. С. 135-136.
17. Витковский Ю. А., Кузник Б. И., Солпов А. В., Еделев Д. А. Блокировка интерлейкинов 4 и 10 изменяет гемостатические свойства лимфоцитов // Иммунология. 1999. № 5. С. 20-23.
18. Возианов А. Ф., Бутенко А. К., Зак К. П. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства. Киев. Наукова думка. 1998. 315 с.
19. Граник В. Г., Григорьев Н. Б. Оксид азота (NO). М. «Вузовская книга». 2004. 360 с.
20. Дериан С. К., Демиано Б. П., Д'Андре М. Р., Андраде-Гордон П. Регуляция тромбином клеточных функций через рецепторы, расщепляемые протеиназами: применение для терапии // Биохимия. 2002. Т. 67, вып. 1. С. 66-77.
21. Еделев Д. А., Витковский Ю. А., Кузник Б. И. Влияние интерлейкинов 4 и 10 на свертывание крови и фибринолиз // Тромбоз, гемостаз и реология. 2002. № 3. С. 33-34.
22. Елисеева Ю. Е. Ангиотензин-превращающий фермент, его физиологическая роль // Вопросы мед. химии. 2001. № 1. С. 43-54.
23. Загородняя Э. Д. Применение иммуномодуляторов в комплексной терапии поздних токсикозов беременности. Цитомедины. Чита. 1988. С. 79-81.
24. Зорин Н. А., Зорина В. Н., Зорина Р. М. Универсальный модулятор цитокинов α2-макроглобулин // Иммунология. 2004. № 5. С. 392-393.
25. Зубаиров Д. А. Молекулярные основы свёртывания крови и тромбообразования. Казань. 2000. 368 с.
26. Зубаирова Л. Д., Зубаиров Д. А. Роль клеточных микровезикул в свёртывании крови // Забайкальский медицинский вестник. 2004. № 4. С. 39-43.
27. Иозефсон С. А. Применение тималина при перенашивании беременности. Цитомедины. Чита. 1988. С. 84-86.
28. Калинина Н. М., Дрыгина Л. Б., Соколян Н. А. Аутоиммунная патология эндотелия. Медицинская иммунология. 2004. № 1-2. С. 25-36.
29. Киселёв С. В., Зубаиров Д. М., Андрушко И. А., Кападзе Ю. Л. Влияние волчаночного антикоагулянта на взаимодействие протромбина и тромбина // Бюлл. экспер. биол. и мед. 2004. № 6. С. 614-617.
30. Клименко О. В. Влияние оксида азота на иммунитет и гемостаз в норме и при некоторых патологических состояниях. Автореф. дисс.… канд. мед. наук. Чита. 2002. 20 с.
31. Корнева Е. А. Иммунофизиология. СПб. 1993. 683 с.
32. Кудряшов Б. А. Биологические проблемы регуляции жидкого состояния крови. М. Медицина. 1975. 488 с.
33. Кузник Б. И. Физиология и патология системы крови. М. «Вузовская книга». 2004. 286 с.
34. Кузник Б. И., Васильев В. Н., Цыбиков Н. Н. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма. М. «Медицина». 1989. 320 с.
35. Кузник Б. И., Ложкина А. Н., Цыбиков Н. Н. Влияние активации комплемента по классическому и альтернативному пути на состояние системы гемостаза // Труды Саратовского мед. института. Саратов. 1984. Т. 3. С. 118-122.
36. Кузник Б. И., Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Цитомедины. Санкт-Петербург. «Наука». 1998. 310 с.
37. Кузник Б. И., Пинелис И. С., Хавинсон В. Х. Применение

пептидных биорегуляторов в стоматологии. Санкт-Петербург. «Эскулап». 1999. 142 с.

38. Кузник Б. И., Скипетров В. П. Форменные элементы крови, сосудистая стенка, гемостаз и тромбоз. М. «Медицина». 1974. 320 с.
39. Кузник Б. И., Хавинсон В. Х., Морозов В. Г. и др. Пептидные биорегуляторы. Применение в хирургии, травматологии, стоматологии и онкологии. Москва. Вузовская книга. 2004. 400 с.
40. Кузник Б. И., Цыбиков Н. Н. Взаимосвязь между иммуногенезом и системой гемостаза: единая защитная система организма. // Успехи совр. биол. 1981. № 2. С. 243-260.
41. Кузник Б. И., Цыбиков Н. Н. О роли тимуса и сумки Фабрициуса в регуляции системы гемостаза. Успехи физиол. наук. 1989. № 4. С. 77-93.
42. Ложкина А. Н. Участие системы комплемента в регуляции системы гемостаза // Успехи современной биологии. 1987. № 4. С. 36-54.
43. Ложкина А. Н., Алёшкин В. А. Влияние C1g субкомпонента комплемента на свёртываемость крови и фибринолиз // Бюл. экспер. биол. и мед. 1986. № 3. С. 265-266.
44. Лысикова М., Вальд М., Масиновски З. Механизмы воспалительной реакции и воздействие на них с помощью протеолитических энзимов // Цитокины и воспаление. 2004. № 3. С. 48-52.
45. Макацария А. Д., Бицадзе В. О. Тромбофилические состояния в акушерской практике. М. 2001. 704 с.
46. Малежик Л. П. Клеточные механизмы регуляции системы гемостаза. Автореф. … доктора мед. наук. 1985. Л. 32 с.
47. Мищенко В. П. Физиология системы гемостаза. Полтава. 2003. 124 с.
48. Мищенко В. П., Еремина Е. Л., Мищенко И. В. Физическая активность, гемостаз и здоровье. Полтава: АСМИ, 2004. № 143. с. 8.
49. Мищенко В. П., Мищенко И. В., Муляр Л. А. Питание, гемостаз и здоровье. Полтава: АСМИ. 2004. № 116. С. 9.
50. Мищенко В. П., Мищенко С. В. Влияние физических факторов на гемостаз. Полтава. 2003. 132 с.
51. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х., Малинин В. В. Пептидные тимомиметики. Санкт-Петербург. «Наука». 2000. 156 с.
52. Ноздрачев А. Д., Пушкарёв Ю. П. Характеристика медиаторных превращений. Л. Наука. 1980. 230 с.
53. Назаров П. Г. Реактанты острой фазы. Санкт-Петербург. «Наука». 2001. 424 с.
54. Пальцев М. А., Иванов А. А. Межклеточные взаимодействия. Москва. Медицина. 1995. 224 с.
55. Патеюк А. В., Кузник Б. И., Джулай М. А. Гипофиз, иммунитет и гемостаз. Чита. «Поиск». 126 с.
56. Патеюк В. Г., Будажабон Г. Б., Кузник Б. И. Тималин в лечении больных рожей. Клин. мед. 1987. № 7. С. 110-113.
57. Писаревская Л. И., Кузник Б. И., Цыбиков Н. Н. О роли сумки Фабрициуса в регуляции системы гемостаза у кур. Физиол. журн. СССР. 1984. № 1. С. 23-31.
58. Проценко В. А., Шпак С. И., Доценко С. М. Тканевые базофилы и базофильные гранулоциты крови. М. Медицина. 1987. 128 с.
59. Пустошилова Н. М., Путинцева Н. И., Романов В. П. и др. Фактор некроза опухолей и его рецепторы // Успехи соврем. биол. 2004. Т. 124, № 2. С. 169-184.
60. Самсонова Н. Н., Самуилова Д. Ш. Взаимообусловленность изменений системы гемостаза и воспалительной реакции. Тромбоз, гемостаз и реология. 2002, № 1. С. 8-12.
61. Сергеев П. В., Сейфулла Р. Д., Маянский А. И. Физико-химические механизмы и гормональная регуляция свёртывания крови. Москва. «Наука». 1974. 264 с.
62. Сизоненко В. А., Варфоломеев А. Р. Биорегулирующая терапия при термической травме. Чита. «Поиск». 1999. 160 с.
63. Симбирцев А. С. Цитокины — новая система защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. 2002. № 3. С. 9-17.
64. Симбирцев А. С. Роль цитокинов в регуляции физиологических функций иммунной системы // Физиология и патология иммунной системы. 2004. № 10. С. 3-9.
65. Солпов А. В. Влияние цитокинов на лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию // Тромбоз, гемостаз и реология. 2002. № 1. С. 126-129.
66. Solpov A. (Солпов А.), Shenkman B. (Шенкман Б.), Vitkovsky Yu. (Витковский Ю.), Kuznik B. (Кузник Б.). Platelets enhance CD4+ lymphocyte adhesion to extracellular matrix: role of CD40 ligand and P-selectin glycoprotein ligand // Забайкальский медицинский вестник. 2004. № 4. С. 95-97.
67. Степанов А. В. Влияние полипептидных факторов из сумки Фабрициуса и костного мозга на состояние иммуногенеза и гемостаза. Физиология и фармакология полипептидов. Чита. 1985. С. 64-66.
68. Степанов А. В., Цепелев В. Л., Цепелев С. Л., Аюшиев А. Д. Пептидные регуляторы гуморального иммунитета. Чита. «Поиск». 2002. 158 с.
69. Струкова С. М. Гуморальные гемостатические системы при воспалении // Воспаление. М. Медицина. 1995. С. 57-80.
70. Струкова С. М., Ткачук В. А. Протеиназы системы свёртывания крови и фибринолиза как клеточные регуляторы // Биохимия. 2002. Т. 67. Вып. 1. С. 3-5.
71. Флетчер Б. Т. Ответ антикоагулянтных путей при ДВС // Тромбы, кровоточивость и болезни сосудов. 2002. № 2. С. 12-20.
72. Хавинсон В. Х., Кветной И. М., Южаков В. В. Пептидергическая регуляция гомеостаза. Санкт-Петербург. «Наука». 2003. 196 с.
73. Цыбиков Н. Н. Мононуклеарные фагоциты — связующее звено между иммуногенезом, гемостазом и фибринолизом. Успехи физиол. наук. 1983. № 4. С. 114-123.
74. Цыбиков Н. Н. Материалы по взаимосвязи иммуногенеза и гемостаза в эксперименте. Автореферат дисс. … доктора мед. наук. Л. 1984. 20 с.
75. Цыбиков Н. Н. Иммунокоагулологические связи в норме и патологии // Цитомедины (сборник научных трудов). Чита. 1988. С. 11-14.

76. Цыбиков Н. Н., Кузник Б. И. Доказательство иммунного механизма регуляции ферментов гемостаза. Бюлл. экспер. биол. мед. 1982. № 5. С. 8-10.

77. Цыбиков Н. Н., Кузник Б. И. Иммунный механизм регуляции системы гемостаза. Пробл. гематол. и перелив. крови. 1986. № 2. С. 23-28.

78. Цыбиков Н. Н., Медведев В. Л. Состояние гемостаза и уровень аутоантител к трипсину и Ха фактору у крыс при экспериментальном панкреатите // Патол. физиол. 1987. № 2. С. 47-50.

79. Цыбиков Н. Н., Рудник М. П., Кузник Б. И. Выявление аутоантител к факторам свёртывания крови реакцией пассивной гемагглютинации и иммуноферментным (ELISA) методом // Бюл. экспер. мед. и биол. 1985. № 4. С. 467-469.

80. Цыбиков Н. Н., Соколов И. М. Фактор, активирующий тромбоциты — новое звено сопряжения между иммунитетом и гемостазом // Успехи современной биологии. 1985. № 2. С. 413-419.

81. Чернух А. М. Воспаление. М. Медицина. 1979. 448 с.

82. Чернух А. М., Александров П. Н., Алексеев О. В. Микроциркуляция. М. Медицина. 1975. 456 с.

83. Юхно Т. Р. Влияние интерлейкинов 1 и 2 на систему гемостаза. Автореф. дисс. … кандидата мед. наук. Чита. 1999. 22 с.

84. Яровая Г. А. Калликреин-кининовая система: новые факты и концепции // Вопросы мед. химии. 2001. № 1. С. 20-42.

85. Bardak Y., Aridogan B. C. The demonstration of serum interleukin 6-8, tumor necrosis factor-alpha, complement, and immunoglobulin levels in Behcet's disease with ocular involvement // Ocul. Immunol. Inflamm. 2004, Mar. V. 12(1). P. 53-8.

86. Barnhart M. F., Riddle J. M. Cellular localisation of profibrinolysin // Blood. 1963. № 3. P. 306-312.

87. Basse F., Gaffet P., Bienvenue A. Correlation between inhibition of cytoskeleton proteolysis and anti-vesiculation effect of calpeptin during A23187-induced activation of human platelets: are vesicles shed by filopod fragmentation? // Biochim. Biophys. Acta. 1994. V. 1190. P. 217–24.

88. Bevers E. M., Galli M. Comfurius P. et al. Lupus anticoagulant IgG's (LA) are not directed to phospholipids only, but to a complex of lipid-bond human prothrombin // Tromb. Haemost. 1991. V. 66. P. 629.

89. Bonner G., Preis S., Schunk U., Iwersen D. The Kallikrein-Kinin System in Health and Disease // Germany: Limbach — Vertag Braunschweig. 1988. P. 79-96.

90. Brodsky S. V., Malinowski K., Golightly M. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 promotes formation of endothelial microparticles with procoagulant potential // Circulation. 2002. V. 106. P. 2372–8.

91. Coughlin S. R. Protease-activated receptors in vascular biology // Thromb. Haemost. 2001. V. 86. P. 298-307.

92. Dobrinich R., Spangnulo P. J. Binding of C-reactive protein to human neutrophils. Inhibition of respirator burst activity // Arthritis Rheum. 1991. V. 34, № 8. P. 1031-1038.

93. Esmon C. T. Role of coagulaton inhibitors in inflammation // Thromb. Haemost. 2001. V. 86. P. 51-56.

94. Fabris N., Mocchegiani E. Neuroendocrine-immune system interaction: A special remark for neuroendocrine influence on peripheral immune functions. // Stress, Immun. and Ageing. Role Acetyl-L-Carnitine: Proc. Workshop. Amsterdam ect. 1989. P. 33-46.

95. Faust D., Loos M. In vitro modulation of C1q mRNA expression and secretion by interleukin-1, interleukin-6, and interferon-gamma in resident and stimulated murine peritoneal macrophages. Immunobiology. 2002. Oct. V. 206(4). P. 368-76.

96. Fiedel B. Interaction of the acute phase reactants α-1-acid glycoprotein, C-reactive protein and serum amyloid P-component with platelets and the coagulation system // Proteides of Biological Fluids. Proc. 34th Colloq., 1986. Oxford, 1986. P. 99-124.

97. Fillit H., Lahita R. Antibodies to vascular heparin sulfate proteoglycan in patient with systemic lupus erythematosus // Autoimmuniti. 1991. V. 9. P. 159.

98. Frick G., Frick U. Verhalten der neutrophilen, basophilen und eozinophilen Leucoziten und der Fibrinolyse in Prastaseblut. Folia Haemat. 1971. № 1. S. 30-42.

99. Hara H., Huang P. L., Panahian L. et al. Reduced brain edema and infarction volume in mice lacking the neuronal isoform of nitric oxide synthase after transient MCA occlusion // J. Cereb. Blood flow Matab. 1996. №. P. 605-611.

100. Heijnen H. F., Schiel A. E., Fijnheer R. et al. Activated platelets release two types of membrane vesicles: microvesicles by surface shedding and exosomes derived from exocytosis of multivesicular bodies and alpha-granules // Blood. 1999. V. 1. № 94(11). P. 3791-9.

101. Klabunde R. E. Nitric Oxide // Cardiovasc. Physiol. 2000. V. 11, № 4. P. 140-158.

102. Krötz F., Riexinger T., Buerkle M. A. et al. Membrane potential-dependent inhibition of platelet adhesion to endothelial cells by epoxyeicosatrienoic acids // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vasc. Biol. 2004. V. 24, №. P. 595-600.

103. Kuznik B. I., Tsybikov N. N. Immune Mechanisms Regulating the haemostasis System // Hematol. Rev. 1992. V. 3, Part 2. P. 3-20.

104. Kuznik B. I., Tsibikov N. N. Cytokines, Immunoglobulins and Hemostasis // Hematol. Rev. 1996. V. 7. Part 2. P. 43-70.

105. Kuznik B., Tsybikov N., Vitkovsky Yu. Immune mechanisms of the hemostatic system regulation // Thrombosis and Haemostasis // Suppl. Abstracts of XVIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Florence, Italy. 1997. P. 111.

106. Kwak J. Y., Han M. K., Choi K. S. et al. Cytokines secreted by lymphokine-activated killer cells induce endogenous NO synthesis and apoptosis in DLD-1 colon cancer cells // Cell. Immunol. 2000. V. 203, № 2. P. 84-94.

107. Martinuzzo M. E., Maclouf J., Correras L. O. et al. Antiphospholipid antibodies enhance thrombin-induced platelet activation and thromboxane formation // Thromb. Haemost. 1993. V. 70. P. 667.

108. Monsinjon T., Gasque P., Chan P., et al. Regulation by complement C3a and C5a anaphylatoxins of cytokine production in human umbilical vein endothelial cells // FASEB J. 2003, Jun. V. 17(9). P. 1003-14.

109. Newball H. H., Meier H. L., Lichtenstein L. W. Basophil mediators and their release, with emphasis of BK // A. J. invest. Derm. 1980. V. 74, №. P. 344-348.

110. Oosting J. D., Derksen R. H. W. M., Bobbink I. W. G. et al. Antiphospholipid antibodies directed against a combination of phospholipids with prothrombin protein C or protein S: An explanation for their pathogenic mechanism? // Blood. 1993. V. 81. P. 2618-2625.

111. Oosting J. D., Preissner K. T., Derksen R. H. W. M. et al. Autoantibodies directed against epidermal grows factor-like domains of thrombomodulin inhibit protein C activation in vitro // Br. J. Haemotal. 1992. V. 85. P. 761.

112. Pfister S. L. Role of platelet microparticles in the production of thromboxane by rabbit pulmonary artery // Hypertension. 2004. V. 43, №, part. 2. P. 428-433.

113. Ramani M., Khechai F, Ollivier V. et al. Interleukin-10 and pentoxifilline inhibit C-reactive protein-induced tissue factor gene expression in peripheral human blood monocytes // FEBS Lett. 1994. V. 356, № 1. P. 86-88.

114. Ronsen O., Kjeldsen-Kragh J., Haug E. Recovery time affects immunoendocrine responses to a second bout of endurance exercise // Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2002. №. 6. P. 1612-1620.

115. Sabatier F., Roux V., Anfosso F. et al. Interaction of endothelial microparticles with monocytic cells in vitro induces tissue factor-dependent procoagulant activity // Blood. 2002. V. 99. P. 3962–70.

116. Satta N., Toti F., Feugeas O. et al. Monocyte vesiculation is a possible mechanism for dissemination of membrane-associated procoagulant activities and adhesion molecules after stimulation by lipopolysaccharide // J. Immunol. 1994. V. 153. P. 3245–55.

117. Sehgal P. B., Wang L., Rayanade R. et al. Interleukin-6-type cytokines // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1995. V. 762. P. 1-14.

118. Solpov A., Vitkovsky Yu., Kuznik B. Interleukin 2 influence on platelet-lymphocyte adhesion // Thrombosis and Haemostasis. Suppl. Abstracts of XVIIth Congress of the Internstional Society on Thrombosis and Haemostasis. Washington, DC, USA. August 14-21, 1999. P. 439.

119. Taraboletti G., D'Ascenzo S., Borsotti P. et al. Shedding of the matrix metalloproteinases MMP-2, MMP-9, and MT1-MMP as membrane vesicle-associated components by endothelial cells // Am J. Pathol. 2002. V. 160. P. 673–80.

120. Thery C., Zitvogel L., Amigorena S. Exosomes: Composition, biogenesis and function // Nat. Rev. Immunol. 2002. V. 3. P. 569-79.

121. Tramontini N. L., Kuipers P. J., Huber C. M. et al. Modulation of leukocyte recruitment and IL-8 expression by the membrane attack complex of complement (C5b-9) in a rabbit model of antigen-induced arthritis. // Inflammation. 2002, Dec. V. 26(6). P. 311-9.

122. Xu L., Huang Y., Yang J. et al. Dendritic cell-derived nitric oxide is involved in IL-4-induced suppression of experimental allergic encephalomyelitis (EAE) in Lewis rats // Clin. Exp. Immunol. 1999. V. 118, № 1. P. 115-121.

123. Vincent A. M., Maiese K. Nitric oxide induction of neuronal endonuclease activity in programmed cell death // Exp. Cell Res. 1999. V. 246. № 2. P. 290-300.

124. Vitkovsky Yu. Interleukins modulate procoagulant, anticoagulant and fibrinolitic properties of lymphocytes // Thrombosis and Haemostasis. № 3, Suppl. 2. 1997. P. 111.

125. Vitkovsky Yu., Solpov A., Kuznik B. Cytokine influence on lymphocyte-platelet adhesion // Thrombosis and Haemostasis. Suppl. 2001. P. 2711.

126. Watson K. V., Shorer A. E. Lupus anticoagulant inhibition of in vitro prostacyclin release is associated with a thrombosis — prone subset of patients // Am. J. Med. 1991. V. 90. P. 47.

127. Weigent D. A., Blalock J. E. Structural and functional relationships between the immune and neuroendocrine systems // Bull. Inst. Pasteur. 1989. V. 87, № 1. P. 61-92.

128. Welters I., Menges T., Knothe C. et al. Thrombin generation and protein C activation in cardial surgery patients // Brit. J. Anaesth. 1997. V. 78, № 2. P. 11.

129. White B., Schmidt M. Activated protein C inhibits lipopolysaccharide-induced nuclear translocation of NFkB and TNF-alpha production in THP-I monocityc cell line // Brit. J. Haematol. 2000. V. 110. P. 130-134.

НЕКОТОРЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ЗНАЧЕНИЕ РЕОЛОГИИ КРОВИ. ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ У БОЛЬНЫХ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ СОСУДИСТОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Надя Антонова

Институт механики и биомеханики • Болгарская Академия Наук

SOME PROBLEMS AND MEANING OF BLOOD RHEOLOGY. HEMORHEOLOGICAL CHARACTERISTIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH CEREBRAL VASCULAR DISEASE

Nadya Antonova

Institute of Mechanics And Biomechanics • Bulgarian Academy Of Science

ВВЕДЕНИЕ

Гемореология — наука о реологии крови и форменных элементов, подвергнутые напряжению во время течения крови в сердечно-сосудистой системе, индуцирующие их деформацию и активацию в физиологических условиях.

Основные факторы, определяющие реологические свойства крови являются концентрация эритроцитов, вязкость кровяной плазмы и крови, эритроцитарная агрегация и деформируемость эритроцитов. Изменение этих факторов нарушает кровообращение в различных кровеносных сосудах и микрососудах через их участие в патофизиологии атеросклероза, ускорении тромбогенезиса и ухудшении патогенезиса различных сосудистых заболеваний. Разработка новых инструментов приводит к определению вязкости крови и кровяной плазмы, эритроцитарной агрегации, деформируемости эритроцитов и механических свойств при адгезии и трансмиграции кровяных клеток.

Цель работы представить некоторые основные стороны изучения микрореологии форменных элементов крови и молекулярные основы реологического поведения крови, механизмы агрегации эритроцитов, существующие экспериментальные техники для определения реологических свойств крови, а также и некоторые клинические приложения при церебральной ишемии. Цель работы представить также некоторые результаты исследования реологического поведения крови больных с различными типами церебральной ишемии; определить изменения эффективной вязкости крови в условиях стационарного и нестационарного течения; показать возможные корреляции между гемореологическими параметрами и церебральной гемодинамикой, а также прогнозировать нарушения у больных церебральной ишемией. Настоящее исследование использует число «твердости» крови, определенное из выражения *R. B. Whittington и J. Harkness* [2,3], которое включает как абсолютную, так и относительную вязкость крови, а также и исследования вязкости кровяной плазмы. Результаты разделяются в основном на две компоненты: вязкая *(A)* и эластическая неньютоновская компонента *(β)*. Они представляют константные характеристики крови, независящие от гематокрита и приложенных напряжений во время измерения. Две различные кривые — больных и здоровых лиц результируют в X, У трансформированные компоненты. Эти кривые представлены в подходящей области для обнаружения разницы между вязкими и эластическими силами. Большая часть пациентов с ишемической церебральной ишемией потверждаются критерием, включающим вязкость и число твердости h.

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ В РЕОЛОГИИ КРОВИ

Основные реологические параметры это напряжение, деформация и движение.

Напряжения определяются как силы, действующие на единицу поверхности. Поверхностные силы представляют силы, действующие прямо на граничную поверхность, окружающую пространственный объем и измеряются как сила F_S, действующяя на единицу поверхность А. Силы действуют соответственно тангенциально или нормально на поверхность А. Таким способом определяются тангенциальные и нормальные напряжения.

$$\sigma_S = F_S / A, \quad \sigma_N = F_N / A$$

Действующая сила вызывает деформацию крови или ее компонентов. Течение представляет вязкая деформация, непрерывно повышающаяся под воздействием сил. Подходящая мера для описания течения является скорость деформации или скорость сдвига *(shear ra-te)*, определенная как изменение деформации *dy* за время *dt*,

$\dot{\gamma} = \frac{d\gamma}{dt} = \frac{dr}{dy}\left(\frac{1}{dr}\right) = \frac{dv}{dy}$, где $v = \frac{dx}{dt}$ или это есть скорость среза верхнего слоя относительно нижнего слоя при наличии их смещения относительно друг друга. Это отношение называется градиент скорости или скорость сдвига *(shear rate, velocity gradient).* Вязкость характеризирует внутреннее трение или это свойство характеризирует сопротивление жидкости сдвигу. От закона вязкого трения Ньютона вязкость определяется как $\eta = \sigma S/\gamma$ или как $\eta = \tau/\gamma$, где можно использовать идентичные означения тангенциальных напряжений σS и τ.

Установленное сдвиговое течение наиболее часто реализируемое в ротационных и капиллярных вискозиметрах для определения вязких реологических свойств крови. Это гомогенное течение, еще называемое вискозиметрическим не зависит от позиции при ротационных вискозиметрах. В капиллярных вискозиметрах кровь подвергается негомогенному течению.

Неустановленное сдвиговое течение реализируется в вискозиметрах для определения времязависящих свойств крови. Оно создается в вискозиметрах для определения времязависящего поведения крови. Вязкоэластические свойства крови оределяются посредством накладывания осцилаций с маленькой амплитудой на установленное сдвиговое течение.

Капиллярные вискозиметры являются наиболее известной техникой для изучения свойств жидкостей и суспензий при течении, но интерпретация результатов для неньютоновских жидкостей затудняется из-за следующих компликаций: скорости сдвига изменяются поперек диаметра трубы, входящие условия на входе влияют на свойства при течении и на распределение частиц, разница в гематокритах в трубе и в объеме, менискус и поверхностные эффекты.

Конструированный в середине прошлого столетия для потребностей клинических лабораторий капиллярный вискозиметр Харкнеса **(Рис. 1)** позволяет с большой точностью и быстротой определить вязкость кровяной плазмы через измерение времени протекания образца через измерительную капилляру с диаметром 0,3–0,5 мм. Система капилляр этого вискозиметра заполняется 3.6% NaCl соляным раствором, ртутью и измеряемым образцом кровяной плазмы или крови. Жидкости, заполняющие капилляры вискозиметра — ртуть и соляный раствор находятся в гидростатическом равновесии до измерения. Движение соляного раствора в измерительной системе начинается после закрытия кранов I и II и открытия крана III для системы

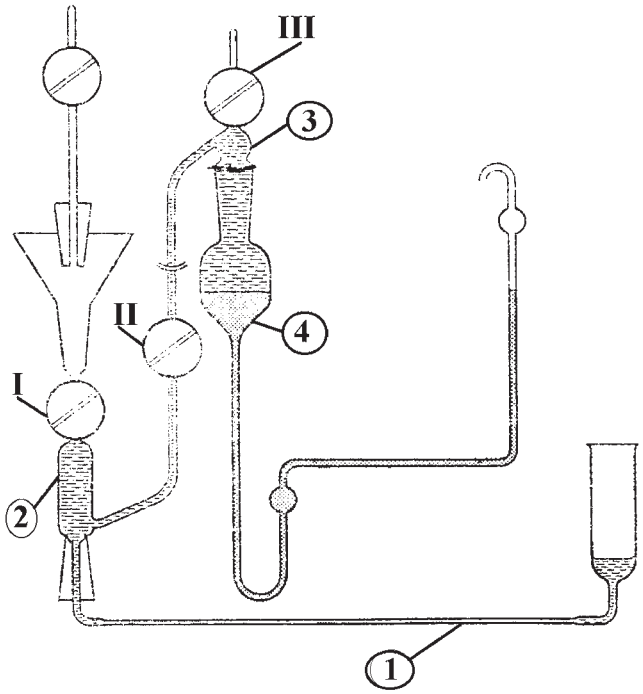

Рис. 1. Схема капиллярного вискозиметра Харкнеса

всасывания. Ртуть служит для создания движущего давления (75 mm Hg) для протекания 0,2–0,5 мл объема плазмы через капилляру 1 от правого резервуара. Движение ртути между электродами отмечает также движение объема плазмы от 0,2 мл через измерительную капилляру 1 и активирует электронный таймер. Таймер измеряет с точностью 0,001 сек время, за которое менискус ртути движется от левого до правого электрода, соответствующее времени протекания плазмы через измерительную капилляру 1. Для плазмы с вязкостью 1,63 mPa·s при 25°C скорость сдвига на стене равняется 900 сек$^{-1}$. Стеклянные части вискозиметра монтированы на вертикальной подставке, так чтобы потопит вискозиметр в водяную баню с контролируемой температурой.

При ротационных вискозиметрах внутренний или внешний цилиндр вращается и напряжения сдвига передаются через слой жидкости, находящейся в зазоре между цилиндрами и обычно измеряются на стационарном цилиндре **(Рис. 2)**. Течение, индуцирующееся в зазоре между цилиндрами называется течением Куэтта. Для определения момента *(torque)* измеряется скорость сдвига на стене. Для преодоления эффекты дна внутренний цилиндр конструируется конусовидно. Скорости сдвига в конической части одинаковые с этими в цилиндрической части измерительной системы вискозиметра. При ротационном вискозиметре *Low Shear 30 Contraves* диаметры цилиндров: $\varphi_1 = 11$ *mm*, $\varphi_2 = 12$ *mm*, $h = 8$ *mm*. Обьем жидкости, необходимый

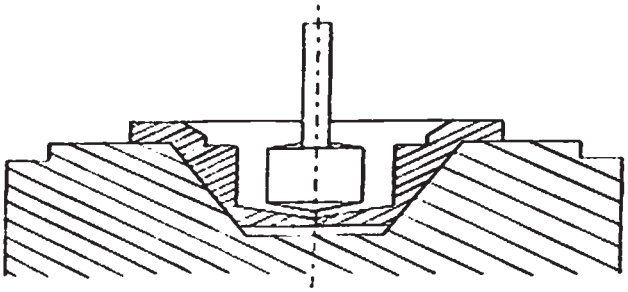

Рис. 2. Схема ротационного вискозиметра Low Shear 30 Contraves

для одного эксперимента 0.8 ml. Скорости сдвига меняются от 0.017 s^{-1} до 128.5 s^{-1}.

НЕКОТОРЫЕ ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ МИКРОРЕОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Реологическое поведение цельной крови зависит от состава и условий течения. Гематокрит, вязкость кровяной плазмы, агрегация эритроцитов и их деформация контролируют влияние прежде всего состава. Вследствие низкой концентрации левкоциты имеют незначительное влияние на вязкость крови в противоположности значительной роли, которые они могли иметь при микроциркуляции. Левкоциты являются важными детерминантами капиллярного течения. Детайльное изучение движения левкоцитов, их адгезии и трансмиграции через капиллярный эндотелий, явления, связанные с реологическими свойствами и морфологическими характеристиками, очень важно при изучении процессов многих заболеваний и их превенции. Поведение кровяной плазмы при течении определяется ее протеинами в зависимости от их молекулярного веса и формы. Альбумин, у которого молекула маленькая имеет меньшее значение в реологии крови.

Эритроцитарная агрегация и деформируемость эритроцитов имеют существенное значение для реологического поведения крови. Агрегация эритроцитов является основным параметром, определяющим реологические свойства крови при низких скоростях сдвига. Агрегация эритроцитов является обратимым динамическим явлением, наблюдаемым *in vitro* и *in vivo* и ответственным для повышения вязкости крови при низких скоростях сдвига. Факторы, определяющие эритроцитарную агрегацию это локальные скорости сдвига; реологические свойства эритроцитов (брой, деформируемость, поверхностный заряд, морфология); свойства, связывающих макромолекул (молекулярный вес, заряд); свойства суспендирующей среды (pH, температура, осмотичность, йонная сила) и поверхностный заряд клетки. Различные типы взаимодействия физически и реологически объязаны электростатическому взаимодействию.

Существуют две гипотезы, объясняющие механизмы эритроцитарной агрегации. Связывание эритроцитов белковыми макромолекулами основывается на их адсорбции и связывающие *(cross-bridging)* свойства поверхностных полимеров, из которых фибриноген является наиболее важной для адгезии макромолекулой. В результате клеточно-протеинового взаимодействия компоненты кровяной плазмы в комбинации с остальными клеточными компонентами, левкоцитами и тромбоцитами, играют значительную роль в процессе агрегации эритроцитов. Гемореологический эффект фибриногена и других эквивалентных макромолекул объязан формированию «монетных столбиков» в результате клеточно-протеинового взаимодействия. Имуноглобулины кажутся, что тоже влияют на эритроцитарную агрегацию при плазменном гипервязком синдроме при различных патологических условиях. Таким способом агрегация эритроцитов является результатом взаимодействия эритроцитарной мембраны и плазменных протеинов как фибриноген и глобулины. Взаимодействия между эритроцитами характеризуются их агрегацией при низких скоростях сдвига и их диссоциацией при высоких скоростях сдвига. Из этого следует, что процесс агрегации совершается, когда агрегационные силы превышают дезагрегационные силы.

Вторая гипотеза объясняет явление уменьшением конфигурационной энтропии макромолекулы вблизи поверхности по сравнению с более отдоленным объемом редуцируется концентрация молекул вблизи поверхности. Если два эритроцита достаточно близко, эти два слоя, обедненые молекулами перекрываются друг друга из-за редуцирования осмотического давления по сравнению с объемом жидкости.

Реологические свойства крови включают не только вязкость, но также и эластичность. Это поведение крови может быть демонстрировано с помощью осцилирующего с амплитудой 30° по синусоидальному закону вискозиметра *Low Shear 30 Sinus Contraves* — **Рис. 3**. При этом вискозиметре условия среза меняются циклически по синусоидальному закону с амплитудой 30° или с помощью приложения прямоугольного или треугольного изменения скоростей сдвига — **Рис. 4** [1]. Последний способ используется типично для определения вязкоэластических и тиксотропных свойств крови. Из этих зависимостей видно, что отзвук на различные скорости сдвига различен. Следовательно, при этих экспериментах проявляется эффект структурирования крови, когда эритроциты формируют сеть из «монетных столбиков». Эластичность этой дефор-

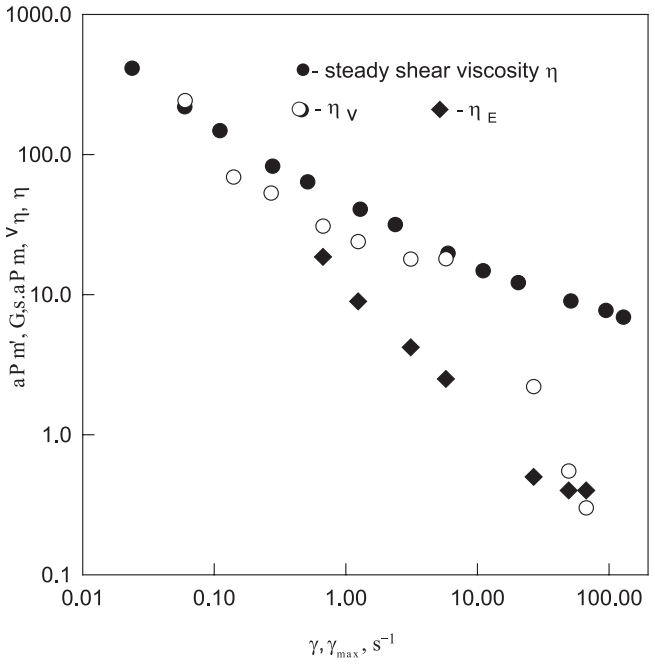

Рис. 3. Экспериментальные зависимости эффективной вязкости от скорости сдвига (●); вязкой компоненты η_v (○) и эластической компоненты η_e (◆) комплексной вязкости от осцилирующей скорости сдвига крови больного с ишемической церебральной болезнью CVD; (H = 45%, T = 37±0.1°C).

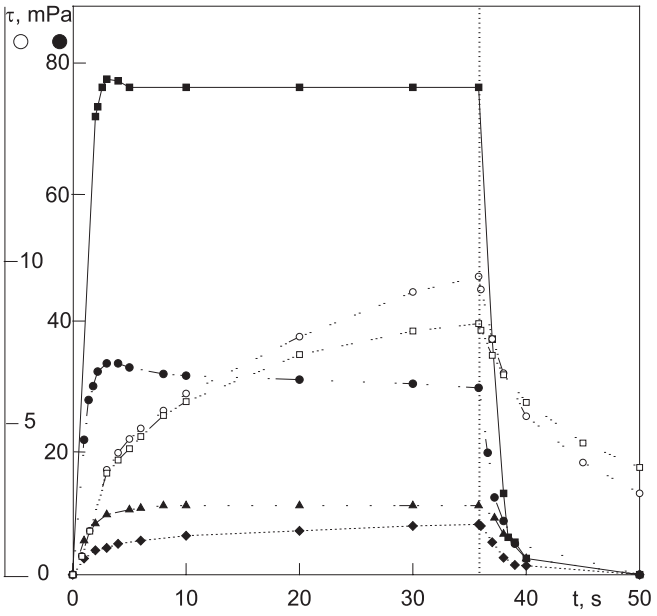

Рис. 4. Реограмы крови больних церебральной ишемией CVD при прямоугольном изменении скорости сдвига от 0 s^{-1} до 0.0596 s^{-1} 0 s^{-1} (○), от 0 до 0.0237 s^{-1} до 0 s^{-1} (▾), от 0 до 5.96 s^{-1} до 0 s^{-1} (■), от 0 до 1.285 s^{-1} до 0 s^{-1} (●), от 0 до 0.277 s^{-1} до 0 s^{-1} (▲), от 0 to 0.1102 s^{-1} to 0 s^{-1} (◆); H = 43%, T = 37°C

мируемой структуры соответствует сети, постепенно адаптирующейся к условиям течения.

Клиническая гемореология изучает патологические гемореологические нарушения и стремится изучать их связь с заболеваниями, диагностическим и терапевтическим подходом. Используемая аппаратура для этих исследований, созданная для рутинных тестов с диагностической и с терапевтической целью. Техники, разработанные для рутинных тестов служат для оценки определенных параметров, представляющих характеристические реологические свойства, измененные патологическим процессом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследованы были больные с церебральной ишемией *(n=90)*, 35 мужчин и 55 женчин (средний возраст 58,00 ± 9,84 лет). Больные были подразделены в следующих группах: переходные ишемичные атаки (TIAs) *n=33*, хроничные мозговые инфаркты (CCI) *n=67*, заболевание больших лакунарных сосудов — MAA *n=34*, заболевание маленьких лакунарных сосудов — MIA *n=33* и неопределенные *n=6*. Параллельно исследовали и контрольную группу здоровых лиц из 44 мужчин и 12 женчины, средний возраст 41,5 ± 8,7 года. Исследована была и вторая контрольная группа из больных с рисковыми факторами для мозгового инфаркта (SRG) *n=37*. Относительное распределение в процентах рисковых факторов для церебрального инфаркта для этой группы (SRG — средний возраст 54,0 ± 8,2 года, *n = 37*) следующее: гипертензия — 70%, курение — 9%, наднорменный вес — 7%, диабет — 5%, сердечные заболевания — 10%.

Исследования больных с церебральной ишемией проведены совместно с клиникой по неврологии к Медицинской академии в Софии. Клинические исследования были проведены доц. И. Велчевой, Неврологическое отделение, Медицинский университет, София.

КЛИНИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Клинические исследования включали вопросник о рисковых факторах, соматические и неврологические исследования, рутинные лабораторные исследования. Гемореологические исследования включали определение вязкости крови в условиях стационарного и нестационарного течения — вискозиметры *Contraves Low Shear 30 and Low Shear 30 Sinus*, определение вязкости кровяной плазмы с помощью вискозиметров типа *Ubbelohde*, гематокрита (HT) микрохематокритной центрифугой и фибриногена с помощью коагуляционного метода Клауса *(Clauss)*.

АНАЛИЗ ДАННЫХ

Наш интерес к гемореологическим исследованиям церебрально-сосудистой болезни последних лет привел к определению вязкости крови и некоторые его детерминанты, вязкость кровяной плазмы, гематокрит и другие биохимические парамет-

Таблица 1.

Средние значения гемореологических детерминантов, средние значения эффективной вязкости крови и кровяной плазмы при температуре 37°C и при скоростях сдвига 1,285 s^{-1} и 94,5 s^{-1} у здоровых лиц (Контроль) и у больных с рисковыми факторами для мозгового инфаркта (SRF), у больных с переходными ишемичными атаками (TIAs) и у больных с хроничными церебральными инфарктами (CCI)

Группа	n	Ht	Fib	PV	$\eta_{1,285}$	$\eta_{94,5}$
Контроль	56	43,2±3,5	2,6±0,04	1,31±0,05	16,39±8,9	4,58±1,40
SRG	37	39,4±6,0	2,6±0,5	1,37±0,06***	18,96±9,3	5,0±1,22*
TIAs	23	45,7±3,5	2,9±0,4	1,39±0,11***	22,8±9,4	5,56±1,32
CCI	67	42,9±7,7	2,6±0,6	1,42±0,09***	22,52±9,25***	5,56±1,38***

ры. Результаты этих исследований показывают, что при всех скоростях сдвига средние значения эффективной вязкости крови повышены по сравнению с контрольной группой здоровых лиц — **Табл.1.** Отклонения от средних значений при низких скоростях сдвига слишком высокие для диагностических целей. Измерение вязкости цельной крови, используемое в исследованиях при различных скоростях сдвига «коррегируется» часто алгебрически или физически к стандартному гематокриту. Другое исследование больных с CVD показывают значительные корреляции для вязкости плазмы и для вязкости крови для группы CCI [6]. Для анализа экспериментальных данных были использованы софтуерные пакеты *Jandel Scientific* и *Sigma Plot* и собственные реологические программы, а также и статистические программы. Результаты эффективной вязкости крови и кровяной плазмы были анализированы с помощью формулы *Whittington* и *Harkness «Tokyo expression»* (1), которое позволяет разделения силы вязкого сопротивления от эффекта неньютоновской эластической релаксации [2, 3, 5]. Определенные характеристики инвариантны по отношению гематокрита и напряжений и описывают всю область вязкость-гематокрит-скорость сдвига. Был предложен чувствительный вискозиметрический тест для ранней церебральной ишемии.

$$\frac{\eta}{\eta_0} = \left\{ \frac{A}{\left(1 - \log \dot{\gamma} \,/\, \log \dot{\gamma}_c\right)^{\beta}} \right\}^{\varphi} \qquad (1)$$

η — вязкость цельной крови (mPa·s); η_0 — вязкость плазмы (mPa·s); $\dot{\gamma}$ — скорость сдвига (s^{-1}); $\dot{\gamma}_c$ — критическая низкая скорость сдвига (s^{-1}) значения в зависимости данных производителя, $\gamma_c \neq 1$; A — «параметр вязкости»; β — чувствительная к скорости сдвига экспонента, связывающяя неньютоновские релаксационные эффекты в уравнении (1). Чтобы представить в масштабе и в координатах с подобными величинами, ставим $X = 10^3 \cdot (A - 1)$, так что $(Y - X) = 10^3 \cdot (A - \beta - 1)$ и физические свойства A и β трансформируются в Y и X, а разница $h = Y - X$ между вязкими и эластическими параметрами трансформируется в «*h*». *R. B. Whittington* назвал *h* число твердости крови и его средние значения 17. Свойства этого уравнения и относительной вязкости η/η_0 нужно рассматривать с точки зрения подхода Эйнштейна и его работы [4] для вязкости суспензий из частиц и смущения, вызываемые в жидкости присутствием частиц, на котором основано уравнение (1). Неньютоновская релаксация получается субституцией $\beta = 0$ и упрощением уравнения (1) до экспоненциального уравнения $\eta/\eta_0 = A^{\varphi}$ для суспензий твердых частиц. Тиксотропное поведение описывается, когда $\beta < 0$. Когда $\gamma = \gamma_c \cdot \eta/\eta_0 \to \infty$. Параметры A и β посредством решения уравнения (1) для двух отдаленных значений скоростей сдвига.

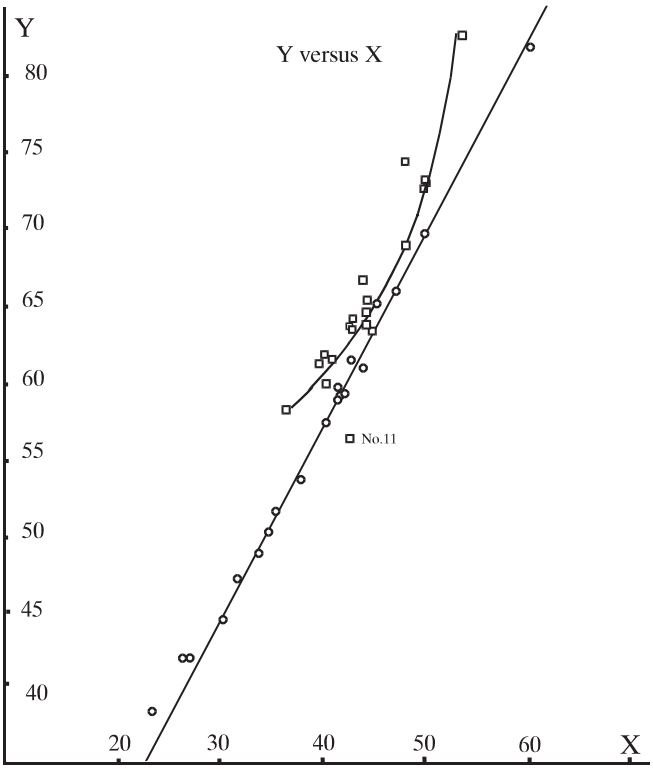

Рис. 5. Кривая больных и прямая здоровых лиц представленная в равнине X, Y; □ — экспериментальные точки больных церебральной ишемии — CVD, ○ — экспериментальные точки здоровых лиц.

Как показано на **Рис. 5** в (X, У) равнине слева параболической линии и на ней попадают данные больных, а на контрольной прямой попадают контролы. Предполагаем, что парабола разделяет (X, У) равнина на две области: а) патологическая слева и над кривой и б) нормальная — справа и под контрольной прямой. Наблюдается и разброс некоторых данных, требующих более подробный анализ.

Анализ зависимости h (η_0) показывает периодичность — **Рис. 6**.

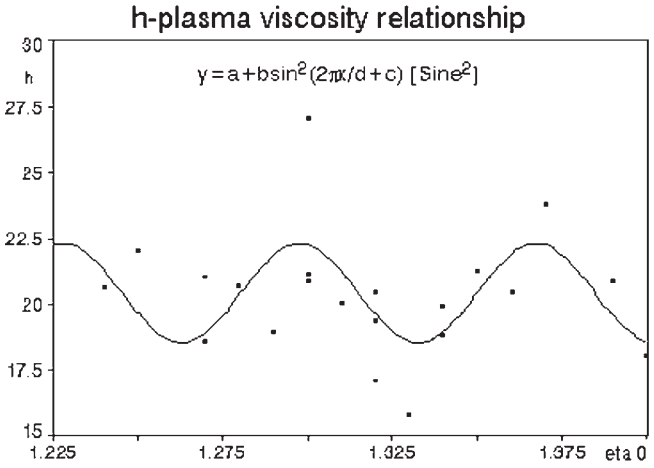

Рис. 6. h = Y – X = Число эффективной твердости как функция вязкости кровяной плазмы (η_0)

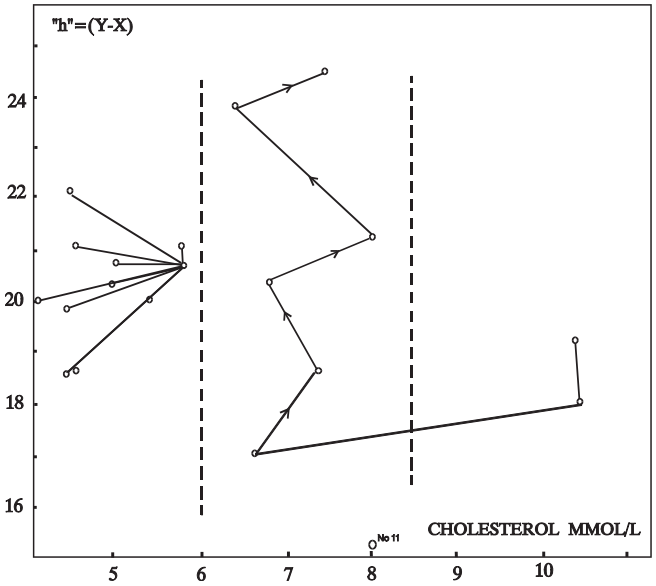

Рис. 7. Критическая концентрация холестерола, определенная из анализа данных у больных с церебральной ишемией

Известно, что вязкость крови и плазмы зависит от гематокрита и от содержания фибриногена и холестерола в плазме. Результаты нашего анализа потверждают влияние холестерола на вязкость крови — **Рис.7**. Его значение тем более важно имея ввиду его роль рискового маркера по сравнению с другими рисковыми факторами для церебральной ишемии. **Рис. 7** (h относительно холестерола крови вносит новый взгляд на значение числа h и предполагает «критический диапазон холестерола крови» между 6 и 8 mmol/l, в котором нарастание h от 17 до 24,5 mmol/l или около 50%.

ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ВЫВОДЫ

Изменение гемореологических показателей у больных с церебральной ишемией и церебральными инфарктами способствует ухудшению церебрального кровообращения посредством изменение патофизиологии атеросклероза, повышению тромбогенезиса и включению (участие) в патогенезис церебральной ишемии.

1. У больных с церебральной ишемией установлены изменения параметров, определяющих вязкость крови. Эти изменения более выражены у больных с хроничными церабральными инфарктами CCI.
2. Изменения гемореологических параметров корелирует с некоторыми рисковыми факторами для церебральной ишемии CVD: курение, хиперглицедемия.
3. Установлено повышение эффективной вязкости каждой подгруппы больных с церебральной ишемией CVD по всему диапазону скорости сдвига по сравнению с группой здоровых лиц. Наиболее значимы эти разницы у группы с CCI при скорости сдвига 0.512 s^{-1} и 94.5 s^{-1}.
4. Определены вязкоэластичные и тиксотропные свойства крови у больных с церебральной ишемией.
5. Вероятно на хронический этап церебрального инфаркта повышенная вязкость крови ухудшает церебральную авторегуляцию, влияющая одновременно на микроциркуляцию, на вазомоторную реактивность артерий и на колатеральное мозговое кровообращение.
6. Используя метод аналитического выражения (1) расширили анализ вскрытия абнормальностей у 90 больных церебральной сосудистой болезнью. С помощью этого метода только физически можно получить критерий, позволяющий разграничения небольших изменений у больных по сравнению с контрольной группой. Физическая картина, полученная с помощью вискозиметров дополнили биохимическими показателями как холестерол и другие. Предложен был критический концентрационный диапазон холестерола, в котором «число твердости крови h» повышается быстро при небольшом изменении холестерола.

Таблица 2.

Средние значения и стандартные отклонения числа эффективной твердости h, вязкости плазмы и эффективной вязкости крови при скорости сдвига 1,285 s^{-1} и 94,5 s^{-1} и 37 °C исследуемых групп

Группы	CCI, *n=67, F=24, M=43*	TIAs, *n=23, F=11, M=12*	SRG, *n=37, F=30, M=7*	Contrls, *n=56, F=44, M=12*
Возраст(лет)	61,37±11,4	54,64±8,28	54±8,2	41,46±8,7
PV (mPa·s)	1,42±0,09***	1,39±0,11*	1,37±0,06	1,31±0,05
$\eta_{1,285}$ (mPa·s)	22,52±9,25	22,8±9,4	18,96±9,3	16,39±8,9
$\eta_{94,5}$ (mPa·s)	5,56±1,38	5,56±1,32	5,0±1,22	4,58±1,11
h	18,75±4,08	20,46±4,13	18,09±3,03	17,73±3,77

Таблица 3.

Гемореологические параметры и число h у мужчин (M) и у женщин (F) у пациентов с macroangiopathies (MAA) и с microangiopathies (MIA), а также у здоровых лиц

	Возраст (годы)	PV (mPa·s)	$\eta_{1,285}$ (mPa·s)	$\eta_{94,5}$ (mPa·s)	H
MAA, *n=34, F=7, M=27*	58,82±12,1	1,45±0,12	23,4±9,8	5,79±1,54	19,78±3,87
MIA, *n=27, F=17, M=10*	64,08±10,3	1,42±0,1	1,45±0,12	5,74±1,2	18,9±3,16
Contrs, *n=56, F=44, M=12*	41,46±8,7	1,31±0,05	23,4±9,8	4,58±1,11	17,73±3,77

ЛИТЕРАТУРА:

1. *N. Antonova, Blood viscoelastic and thixotropic properties, J. Theoretical and Applied Mechanics, Year XXVIII, No.3, 1998, 42-55.*
2. *R. B. Whittington and N. Antonova, Viscometric test of early cerebrovascular disease, Proceedings of the First China-France Symposium on Biorheology, J. — F. Stoltz, Zhuang Feng-yaun, Liao Fu-long and G. Potrong (Eds.), Aug. 31 — Sept. 2, 1994, Beijing, China, 243-246.*
3. *R. B. Whittington and N. Antonova, Blood viscosity measurements in the detection of earlycerebrovascular disease, J. Theoretical and applied mechanics,1-2, 1994-95, 148-154.*
4. *1. A. Einstein, Eine neue Bestimmung der Molekule-dimensionen. Ann. Der Physik, 19, 1906, 289-306.*
5. *N. Antonova, I. Velcheva, Characteristic parameters derived from whole blood viscometry in cerebrovascular disease Russian J. of Biomechanics, 1, 1999, 37-46.*
6. *N. Antonova, I. Velcheva, Hemorheological disturbances and characteristic parameters in patients with cerebrovascular disease, J. Clinical Hemorheology and Microcirculation, 21, 1999, 3-4, pp. 405-408*

ФИНАНСОВОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

Работа финансирована Министерством образования и науки Болгарии — проектами ТН 1312/2003 и Л-1319/2003

ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

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

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

FUNCTIONS OF VESSEL ENDOTHELIUM (REVIEW)

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

Saratov State Medical University, Chair of Hospital Therapy, Chair of Normal Human Physiology

The endothelium regulates the local processes of hemostasis, plays the key role in the vascular tone regulation. The endothelium dysfunction has the great importance in the processes of the vascular tone regulation disorders at the patients having arterial hypertension, coronary heart disease, heart failure

Key words: *antithrombotic function — vasoregulation function — vessel endothelium*

Хорошо известно, что у здоровых людей эндотелиальная стенка сосудов атромбогенна, обладает высокой антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической активностью, обусловленной синтезом эндотелиальными клетками простациклина, оксида азота (NO) и других естественных

антиагрегантов, антитромбина III (АТ III) и активаторов плазминогена. Эти эндогенные факторы принимают участие в поддержании гемостатического равновесия, сохранении интактности тромбоцитов, препятствуют их внутрисосудистой агрегации, свертыванию крови, активируют фибринолиз [4–7, 17, 30, 31, 41].

Повреждение стенок сосудов и, в частности, оголение субэндотелия способствует активации свертывания крови и тромбоцитарного гемостаза следующими путями: 1) выделением в кровь тканевого тромбопластина (фактора III, апопротеина III) и других активаторов свертывания крови и тромбоцитов — адреналина, норадреналина, АДФ и др.; 2) контактной активацией коллагеном и другими компонентами субэндотелия как тромбоцитов (адгезия), так и свертывания крови (активация фактора XII); 3) продукцией плазменных кофакторов адгезии и агрегации тромбоцитов — фактора Виллебранда и др. [8].

Переосмысление роли эндотелия сосудов началось после открытия простациклина — мощного сосудорасширяющего и антиагрегационного агента, синтезируемого в эндотелии [41]. Простациклин — один из конечных продуктов метаболизма арахидоновой кислоты, в синтезе которого участвует ряд ферментов: фосфолипаза А2, циклооксигеназа, простациклинсинтетаза [15]. Простациклин образуется в эндотелиальных клетках, медии и адвентиции при воздействии напряжения сдвига, гипоксии, а также некоторых медиаторов, которые увеличивают также синтез NO [15]. Простациклин активирует аденилатциклазу, следствием чего является увеличение содержания цАМФ, который вызывает релаксацию сосудов и препятствует активации тромбоцитов. Участие простациклина в вазодилатации в норме, по-видимому, минимально, основной эффект его связан с ингибированием агрегации тромбоцитов [81, 82]. Нарушение синтеза простациклина в сосудистой стенке или снижение его поступления в кровь ведет к повышенной склонности тромбоцитов к агрегации, создает тромбогенную опасность [8].

В эксперементальных работах было доказано, что NO тормозит адгезию и агрегацию тромбоцитов. Этот процесс ассоциируется с увеличением содержания в тромбоцитах цГМФ [19, 34, 35, 52, 57, 58, 67, 71, 72]. Поэтому есть основания полагать, что NO играет важную роль в предупреждении коронарного тромбоза [19].

Степень тромбогенного риска закономерно возрастает по мере снижения содержания в плазме крови прогрессивно действующих антитромбинов, в первую очередь АТ III, на долю которого приходится около 80% всей антикоагулянтной активности дефибринированной плазмы и почти вся ее гепарин-кофакторная активность [28]. АТ III — поливалентнодействующий ингибитор сериновых протеиназ (тромбин, факторы Xa, IXa, XIa, XIIIa и каллекриин) каскадно-ферментной системы свертывания крови и фибринолиза [28, 38]. Важной физиологической функцией АТ III является его способность влиять на агрегацию тромбоцитов — важнейший этап первичного гемостаза [28]. АТ III синтезируется эндотелием и гепатоцитами [3, 31]. При умеренном снижении уровня АТ III (55–70% от нормы) спонтанное тромбообразование наблюдается редко, но существенно возрастает риск развития тромбов и инфарктов при наличии предрасполагающих факторов — гиперлипидемии, ожирения, диабета, сердечной недостаточности, беременности, приеме синтетических прогестинов и др. Снижение уровня АТ III может быть также следствием усиленного расхода этого антикоагулянта на нейтрализацию активированных факторов свертывания крови, например, при массивных тромбозах, множественном микротромбообразовании, диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови [28].

Как естественный физиологический антикоагулянтный комплекс хорошо известна система протеина С (Pr C), включающий в себя тромбомодулин, протеин С, протеин S, тромбин (как активатор Pr C) и ингибитор Pr C. Конечное действие системы Pr C направлено на ингибицию факторов свертывания Va и VIIIa, а также на инактивацию ингибитора тканевого активатора плазминогена [37].

В систему естественных антикоагулянтов входит также α_2-макроглобулин — белок, обладающий способностью связывать активированные компоненты свертывающей системы крови и фибринолиза, выключать их из взаимодействия с другими факторами свертывания крови [8].

Эндотелий сосудов обеспечивает не только функционирование противосвертывающей системы крови, но и является местом образования ряда компонентов системы фибринолиза [18, 36]. Эта система состоит из трех основных компонентов: профермента плазминогена, который превращается в плазмин путем органического протеолиза; активаторов плазминогена различного происхождения (кровяного, эндотелиального тканевого или внутреннего); ингибиторов, которые или быстро нейтрализуют плазмин, или препятствуют активации плазминогена [38].

Фибринолитическая активность эндотелия сосудов заключается в синтезе тканевого активатора

плазминогена [2]. При нормальном физиологическом состоянии организма ему свойственно сохранять определенный уровень фибринолитической активности крови, обеспечиваемый активаторами плазминогена. Депрессия фибринолитической системы — одно из важных условий образования тромбов в сосудистом русле [2].

Фибринолитической системе отводят важную роль в развитии атеросклероза и его осложнений. Уменьшая массу фибриновых наслоений, являющихся своеобразной матрицей для фибробластов, она тем самым предупреждает разрастание фибробластических элементов, тромбообразование и склерозирование в местах повреждения внутренней выстилки сосудов [8, 38].

Снижение антитромбогенных свойств стенки сосудов может привести к усиленной адгезии тромбоцитов на эндотелии стенки сосудов, активации системы гемостаза и тромбозу [7]. У больных постинфарктным кардиосклерозом антиагрегационная, антикоагулянтная и фибринолитическая активность эндотелия стенки сосудов снижена [30]. Обнаружена корреляционная зависимость между тяжестью заболевания, степенью выраженности коронарного атеросклероза, выявляемого методом селективной коронарографии, и степенью выраженности нарушений антитромбогенных свойств стенки сосудов [7].

Сейчас очевидно, что эндотелий сосудов регулирует местные процессы гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку и, наконец, сосудистый тонус [15]. Эндотелий — место образования ряда факторов релаксации, в частности, NO, эндотелиального фактора гиперполяризации, простациклина, а также констрикторных агентов (эндотелины, простаноиды и т.д.) [81, 82]. Считается, что балланс между факторами релаксации и констрикции определяет тонус сосудов и соответственно величину местного кровотока. Открытие простациклина явилось первым шагом в активном изучении регуляторной функции эндотелия. Простациклин активирует аденилатциклазу, следствием чего является увеличение содержания цАМФ, который вызывает релаксацию сосудов и препятвует активации тромбоцитов [15].

Многие вазоактивные вещества, действуя через рецепторы на поверхности эндотелия, увеличивают продукцию и высвобождение NO, который образуется в клетках эндотелия из L-аргинина под действием кальций/кальмодулин-зависимой изоформы фермента NO-синтетазы при участии ряда кофакторов [15]. Имеются два уровня секреции NO — базальный и стимулированный. Тонус сосудов в покое поддерживается постоянной базальной секрецией. Различные химические вещества, такие как ацетилхолин, АТФ, брадикинин, оказывающие свое действие через рецепторы, а также гипоксия, механическая деформация, напряжение сдвига вызывают стимулированную секрецию NO и увеличивают синтез этого вещества. Стимулируя гуанилатциклазу, NO увеличивает образование цГМФ в гладкомышечных клетках, тромбоцитах, что обусловливает расслабление сосудов, ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток и тормозит активность тромбоцитов и макрофагов [34, 35, 53, 58, 59, 67, 69, 79, 80].

При блокировании действия NO и простациклина вазодилатацию вызывает эндотелиальный фактор гиперполяризации [15]. Его химическая природа не установлена. По-видимому, выделение эндотелиального фактора гиперполяризации вызывает открытие калиевых каналов (наиболее вероятно кальций-зависимых) в гладких мышцах, что вызывает расслабление сосудов [15]. В отличие от NO этот фактор выделяется не постоянно, а только под действием некоторых стимулов: ацетилхолина, брадикинина, тромбина, гистамина, субстанции Р, АДФ, АТФ [15].

Описаны еще два фактора, выделяемые эндотелием и вызывающие дилатацию подлежащей гладкой мускулатуры сосудов. Первый — натрийуретический пептид С-типа (НПС), образуется в основном в эндотелии сосудов, некоторых клетках крови и участвует в локальной регуляции сосудистого тонуса [15]. Описаны специфические рецепторы к этому пептиду [42]. В эксперименте показана способность к синтезу НПС вновь образованных клеток интимы сосудов после повреждения эндотелия [44]. НПС вызывает релаксацию сосудов и угнетает пролиферацию гладкомышечных клеток [61]. Действует НПС и в качестве коронарного дилататора [15, 49]. Его действие опосредовано активацией гуанилатциклазы и увеличением содержания цГМФ [49].

Еще менее изучен адреномедулин — вазоактивный пептид, впервые выделенный из клеток феохромоцитомы [15]. Недавно обнаружена способность эндотелиальных клеток человека секретировать этит пептид [77]. Он действует как прямой вазодилататор на гладкомышечные клетки за счет увеличения продукции цАМФ в результате активации аденилатциклазы [39, 65, 78]. Уровень адреномедулина повышен в крови при сердечной недостаточности [46].

Эндотелиальные факторы могут вызывать и сужение сосудов, что связано с отсутствием высво-

бождения или предотвращением действия факторов релаксации и с продукцией собственно констриктивных агентов. Эндопероксиды, тромбоксан А2, простагландин Н2 непосредственно действуют на гладкомышечные клетки, вызывая их сокращение. Они образуются в клетках эндотелия под действием ацетилхолина, АДФ и некоторых других медиаторов [15].

Одним из наиболее мощных вазоактивных веществ являются эндотелиальные пептиды — эндотелины. Самый изученный представитель этого класса — эндотелин-1. В физиологических концентрациях он действует на эндотелиальные рецепторы, вызывая высвобождение факторов релаксации, а в более высоких — активирует рецепторы на гладкомышечных клетках, стимулируя стойкую вазоконстрикцию и пролиферацию медии [81, 82].

Отдельное место в регуляции сосудистого тонуса и пролиферативной активности клеток медии сосудов принадлежит нейрогуморальной ренин-ангиотензиновой системе. Главным эффектором системы является ангиотензин II. По-видимому, этот фермент присутствует в эндотелиальных клетках, что обеспечивает образование ангтотензина II на поверхности эндотелия [16, 45, 70]. Вазоконстрикцию и пролиферацию ангиотензин II осуществляет рецепторы типа 1, увеличивая уровень внутриклеточного кальция и снижая содержание цАМФ за счет блокады аденилатциклазы [15, 54].

Таким образом, эндотелиальная дисфункция может быть определена как дисбаланс между релаксирующими и констриктивными факторами, анти- и прокоагулянтными медиаторами, факторами роста и их ингибиторами [20, 21].

Регуляция коронарного кровотока также в значительной степени обеспечивается нормальной функцией эндотелия. Нарушение вазодилатирующей функции эндотелия у лиц с факторами риска развития ИБС возникает очень рано — еще до развития ангиографически определяемой атеросклеротической бляшки [19].

Получены важные доказательства того, что эндотелиальная дисфункция играет большую роль в процессах нарушения регуляции тонуса сосудов у больных артериальной гипертензией, ИБС, сердечной недостаточностью [1, 11, 20, 21, 26, 40, 55, 83]. Полагают, что прогрессирование сердечной недостаточности может быть связано с нарушениями структуры и геометрии сосудов, то есть с так называемым сосудистым ремоделированием [74].

В настоящее время огромное значение придают верификации аномального эндотелиального ответа на различные стимулы с фармакологической коррекцией выявленных нарушений, поскольку тяжесть эндотелиальной дисфункции хорошо коррелирует с величиной кардиоваскулярного риска [10, 56, 66, 73].

Новым направлением развития фармацевтики является создание лекарственных препаратов напрямую регулирующих синтез эндотелиального NO. Первым в этом классе следует считать новый оригинальный β-блокатор третьего поколения — небиволол (небилет) (фирма «Берлин-Хеми, группа Менарини», Германия) [22, 27, 68]. Препарат обладает двумя важными свойствами: кардиоселективностью и способностью напрямую активировать синтез NO в эндотелии сосуда [47, 62–64].

Первые попытки использовать β-адреноблокаторы для лечения больных с хронической сердечной недостаточностью были предприняты более 25 лет назад [23, 43, 51]. Предпосылками к использованию этих препаратов стали данные о том, что прогноз больных с хронической сердечной недостаточностью во многом определяется степенью нейрогуморальной активации, прежде всего симпатической нервной системы [76]. С точки зрения доказательной медицины, оправдано назначение только новых β-адреноблокаторов (карведилол, бисопролол, метопролол CR/XL), эффективность и безопасность которых доказаны в специальных многоцетровых исследованиях [9, 12-14, 25, 48, 50]. В последние годы появился новый ряд β-адреноблокаторов с дополнительными вазодилатирующими свойствами, которые принято относить к третьету поколению. Небиволол, вазодилатирующие свойства которого не связаны с его β-блокирующей активностью, является представителем этого нового поколения β-блокаторов. В экспериментальных условиях было установлено, что небиволол вызывает высвобождение эндотелийрелаксирующего фактора (EDRF) в артериях. EDRF идентичен NO, образующемуся из L-аргинина с помощью NO-синтетазы. Точный механизм влияния небиволола на высвобождение NO не известен, но он не связан с влиянием на β1-адренорецепторы. Предполагается, что небиволол вызывает увеличение содержания внутриклеточного CaI+ и потенциирование синтеза NO через нерецепторные механизмы [63]. Имеются данные о том, что небиволол, подобно карведилолу, обладает антиоксидантными свойствами и приводит к стабилизации NO [75].

Доказана эффективность и безопасность применения небиволола у больных ИБС, артериальной гипертензией [9, 12, 13, 22, 24, 27, 50, 60].

Таким образом, в течение последних 10–15 лет было доказано, что эндотелий, кроме функции се-

лективного барьера на пути проникновения в интерстиций различных веществ из кровотока, регулирует местные процессы гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку и, играет ключевую роль в регуляции сосудистого тонуса.

ЛИТЕРАТУРА:

1. *Активность тромбоцитов и функциональное состояние эндотелия у больных с нестабильной стенокардией с благоприятным и неблагоприятным исходом (проспективное исследование) / И. В. Воскобой, А. В. Семенов, А. В. Мазуров и др. // Кардиология. — 2002. — № 9. — С. 4-11.*
2. *Андреенко Г. В. Фибринолиз (Биохимия, физиология, патология) // М., Медицина. — 1979. — 276 с.*
3. *Андреенко Г. В. Антитромбин III и его роль в клинической патологии // Тер. архив. -1980. — Т. 52. — № 2. — С.141.*
4. *Балуда В. П. Роль сосудистой стенки в процессах внутрисосудистого тромбообразования // Патология и физиология. — 1980. — № 2. — С.39-43.*
5. *Балуда В. П. Роль простагландинов, тромбоксанов и простациклина в регуляции процесса агрегации и реакции освобождения тромбоцитов в норме и при патологии // Патология и физиология. — 1980. — № 4. — С. 80-85.*
6. *Балуда В. П. Метод определения антиагрегационной активности стенки сосудов человека // Лаб. дело. — 1983. — № 6. — С. 17-19.*
7. *Балуда В. П. Значение определения антитромбогенных свойств стенки сосудов в профилактике тромбозов // Кардиология. — 1988. — № 5. — С. 103-104.*
8. *Баркаган З. С. Геморрагические заболевания и синдромы // М., Медицина. — 1988. –527 с.*
9. *Белоусов Ю. Б. Клиническая эффективность нового β-адреноблокатора небиволола у больных артериальной гипертонией (результаты многоцентрового исследования) // Кардиология. — 2000. — № 9. — С. 27-30.*
10. *Ванин А. Ф. Оксид азота и его обнаружение в биосистемах методом электронного парамагнитного резонанса // Успехи физических наук. — 2000. — Т. 170. — № 4. — С. 455-458.1.*
11. *Визир В. А. Перспективы реверсии эндотелиальной дисфункции у больных с застойной сердечной недостаточностью // Клин. медицина. — 2000. — № 7. — С. 36-39.*
12. *Дисфункция эндотелия при артериальной гипертонии: вазопротективные эффекты β-блокаторов нового поколения / Г. Н. Соболева, А. Н. Рогоза, М. В. Шумилина и др. // Рус. мед. журн. — 2001. — № 18. — С. 754-757.*
13. *Задионченко В. С. Суперселективная β-адреноблокада + модуляция функции эндотелия = небилет (небиволол). Новое слово в кардиологии // Рос. кардиол. журн. — 1999. — № 6. — С. 82-85.*
14. *Задионченко В. С. Влияние небиволола на микроциркуляцию, агрегацию тромбоцитов и реологию крови у больных артериальной гипертонией // Кардиология. — 2002. — № 5. — С. 14-18.*
15. *Затейщикова А. А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // Кардиология. — 1998. — № 9. — С. 68-80.*
16. *Карпов Ю. А. Ренин-ангиотензиновая система сосудистой стенки как мишень для терапевтических воздействий // Кардиология. — 2003. — № 5. — С. 82-86.*
17. *Киричук В. Ф. Антитромбогенная активность стенки сосудов, гемостаз и реологические свойства крови у больных нестабильной стенокардией с гиперлипопротеинемией различных типов // Тер. архив. — 2000. — № 12. — С. 47–50.*
18. *Липидтранспортная система крови и фибринолиз у больных с различной протяженностью атеросклеротического поражения / Е. В. Панченко, А. Б. Добровольский, Н. В. Перова и др. // Кардиология. — 1995. — № 12. — С. 72-77.*
19. *Мазур Н. А. Дисфункция эндотелия, монооксид азота и ишемическая болезнь сердца // Тер. архив. — 2003. — № 3. — С. 84-86.*
20. *Македонская М. В. Клинико-диагностическое значение нарушений антитромбогенной и вазорегулирующей активности стенки сосудов у больных различными формами ишемической болезни сердца. //: Дисс…канд. мед. наук. – Саратов. — 2003. — 294 с.*
21. *Македонская М. В. Нарушение вазорегулирующей функции эндотелия у больных острым коронарным синдромом // Сб. Молодые ученые — здравоохранению региона: Материалы науч. — практ. конф. — Саратов. — 2003. — С.48.*
22. *Маколкин В. И. Небиволол — представитель нового поколения β-адреноблокаторов // Кардиология. — 2000. — № 12. — С. 69-71.*
23. *Мареев В. Ю. Рекомендации по рациональному лечению больных с сердечной недостаточностью // Consilium medicum. — 1999. — V. 1, № 3. — P. 109-146.*
24. *Ольбинская Л. И. Антигипертензивная эффективность и безопасность долгосрочной терапии β1-кардиоселективным адреноблокатором небивололом при монотерапии или в комбинации с гидрохлортиазидом у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией // Рос. кардиол. журн. — 1999. — № 5. — С. 26-30.*
25. *Ольбинская Л. И. Функциональная активность гуанилатциклазы тромбоцитов и кардиогемодинамика у больных с хронической сердечной недостаточностью и их изменение под влиянием лечения изосорбида-5-мононитратом // Тер. архив. — 1999. — № 9. — С. 77-79.*
26. *Ольбинская Л. И. Эндотелиальная дисфункция у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью, и возможности коррекции изосорбид-5-мононитратом // Кардиология. — 2001. — № 3. — С. 29-32.*
27. *Оценка эффективности и безопасности применения β-адреноблокатора третьего поколения небиволола у больных со стабильной стенокардией напряжения В. И. Маколкин, В. А. Сулимов, Ю. В. Гаврилов и др. // Кардиология. — 2002. — № 2. — С. 24-27.*
28. *Пасторова В. Е. Антитромбин III в регуляции функций свертывающей и противосвертывающей систем крови // Успехи соврем. биологии. — 1983. — Т. 96. — Вып. 1(4). — С. 69-85.*

29. Прогрессивно действующие антитромбины и гепаринорезистентность плазмы у больных ишемической болезнью сердца З. С. Баркаган, К. М. Бишевский, Г. Е. Видяков, И. А. Кунгуров // Кардиология. — 1981. — № 8. — С. 31-34.

30. Противотромбогенные свойства стенки сосудов и внутрисосудистая активация тромбоцитов при ишемической болезни сердца Е. И. Соколов, В. П. Балуда, М. В. Балуда и др. // Кардиология. — 1986. — № 12. — С. 44-48.

31. Профилактика тромбозов В. П. Балуда, И. И. Деянов, М. В. Балуда и др. // Саратов, Изд-во. Сарат. ун-та. — 1992. — 176 с.

32. Ребров А. П. Нарушение вазорегулирующей функции эндотелия у больных нестабильной стенокардией // Материалы III Межрегиональной научн. — практ. кардиологической конф. центра России ИБС: стандарты и перспективы диагностики и лечения. — Москва-Рязань. — 2003. — С. 62.

33. Роль гуанилатциклазы в молекулярном механизме агрегации тромбоцитов человека Ю. Ю. Чирков, Н. Н. Белушкина, И. А. Тыщук и др. // Вестн. АМН. — 1991. — № 10. — С. 51-54.

34. Северина И. С. Растворимая форма гуанилатциклазы в молекулярном механизме физиологических эффектов оксида азота и в регуляции процесса агрегации тромбоцитов // Бюл. эксперим. биол. мед. — 1995. — № 3. — С.230-235.

35. Северина И. С. Растворимая гуанилатциклаза в молекулярном механизме физиологических эффектов оксида азота // Биохимия. — 1998. — № 63 (7). — С. 939-997.

36. Система гемостаза и фибринолиза у больных с различной распространенностью атеросклетотического поражения Е. В. Панченко, А. Б. Добровольский, К. К. Давлетов и др. // Кардиология. — 1995. — № 4. — С. 18-23.

37. Скрининговый тест на протеин С А. Л. Берковский, С. А. Васильев, Н. Д. Качалова, Е. В. Сергеева // Клин. лаб. диагн. — 2001. — № 3. — С.36-37.

38. Тромбозы М. Ферстрате, Ж. Фермилен. / Пер. с англ. под ред. И. Н. Бокарева. // М., Медицина, 1986. — 334 с.

39. Adrenomedullin as an autocrine/paracrine apoptosis survival factor for rat endothelial cells / H. Kato, M. Shichiri, F. Marumo, Y. Hirata // Endocrinology. — 1997. — V.138. — P.2615-2620.

40. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women / D. S. Celermajer, K. E. Sorensen, D. J. Spiegelhalter et al. // J. Am. Coll. Cardiol. — 1994. — V.24. — P. — 471-476.

41. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substanse that inhibits platelet aggregation / S. A. Moncada, R. Gryglewski, S. Bunting, J. R. Vane // Nature. — 1976. — V.263. — P.663-665.

42. Barr C. S. C-type natriuretic peptide / C. S. Barr, P. Rhodes, A. D. Struthers // Peptides. — 1996. — V.17. — P.1243-1251.

43. Beneficial effects of long term beta-blockade withdrawal in patients with congestive cardiomyopathy / K. Swedberg, A. Hjalmarson, F. Waagstein, I. Wallentin // Br. Heart. J. — 1980. — V.44. — P.117-133.

44. Brown J. An autocrine system for C-type natriuretic peptide within rat carotid neointima during arterial repair / J. Brown, Q. Chen, G. Hong // Am. J. Physiol. 1997. — .272. — Pt2: H2919-H2931.

45. Cellular distribution of ACE after myocardial infarction / M. Falkenhahn, F. Franke, R. M. Bohle et al. // Hypertension. — 1995. — V.25. — P.219-226.

46. Cheung B. Elevated plasma levels of human adrenomedullin in cardiovascular, respiratory, hepatic and renal disorders / B. Cheung, R. Leung // Clin. Sci. (Colch). 1997. — V.92. — P.59-62.

47. Cleophas Ton J. Experimental evidence of selective antagonists action of nebivolol on β1-adrenergic receptors / Ton J. Cleophas // J. Clin. Med. — 1998. — V. II. — P.1-8.

48. Clinical pharmacokinetic of nebivolol: a review / A. Van Peer, E. Snoeck, R. Woestenborghs et al. // Drug Invest. — 1991. — V3. — Suppl.1. — P.25-30.

49. C-type natriuretic peptide-mediated coronary vasodilation: role of the coronary nitric oxide and particulate guanylate cyclase systems / R. S. Wright, C. M. Wei, C. H. Kim et al. // J. Am. Coll. Cardiol. — 1996. — V.28. — P.1031-1038.

50. Effects of D-nebivolol and L-nebivolol on left ventricular systolic and diastolic function: comparison with D-L-nebivolol and atenolol / L. Stoleru, W. Wijns, C. Van Eyll et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 1993. — V.22. — P.183-190.

51. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy / F. Waagstein, A. Hjalmarson, E. Vamauskas, I. Wallentin // Br. Heart. J. — 1975. — V.37. — P.1022-1036.

52. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein in nitric oxide / L. G. Ignarro, G. M. Buga, K. S. Wood et al. // Proc. Nat. Acad. Shi. USA. — 1978a. — №84. — P.9265-9269.

53. Evidence for the inhibitory role of guanosine 3',5'-monophosphate in ADP-induced human platelet aggregation in the presense of nitric oxide and related vasodilators / B. Th. Mellion, L. G. Ignarro, E. U. Ohlstein et al. // Blood. — 1981. — №57. — P.946-949.

54. Ferrario C. M. Pathologic consequences of increased angiotensin II activity / C. M. Ferrario, J. M. Flack // Cardiovasc. Drugs. Ther. — 1996. — V.10. — P.511-518.

55. Flow-dependent vasodilatation of brachial artery in essential hypertension / S. Laurent, P. Lacolley, P. Brunel et al. // Am. J. Physiol. — 1990. — V.258. — P. H1004-H1011.

56. Flow-induced vasodilation of the human brachial artery is impaired in patients / E. H. Lieberman, M. D. Gerhard, A. Uehata et al. // J. Am. Coll. Cardiol. — 1996. — V.78. — P.1210-1214.

57. Formation of nitric oxide from L-arginine in the central nerves system: a transduction mechanism for stimulation of the soluble guanylate cyclase / Knowles R. G., Palacion M., Palmer R. M. et al. // Proc. Nat. Acad. Shi. USA. — 1989. — №86. — P.5159-5162.

58. Furchgott R. F. Endothelium-dependent and –independent vasodilation involving cyclic GMP: relaxation induced by nitric oxide, carbon monoxide and light / R. F. Furchgott, D. Jothianandan // Blood Vessels. — 1991. — №28. — P.52-61.

59. Gerzer R. The separation of the heme and apoheme forms of soluble guanylate cyclase / R. Gerzer, E. V. Radany, D. L. Garbers // Biochem. Biophis. Res. Commun. — 1982. — №108. — P.678-686.

60. Haemodynamic effects and pharmacokinetic of oral D- and L-nebivolol in hypertensive patients / F. Himmelmann, T. Hender, E. Snoeck et al. // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1996. — V.51. — P.259-264.

61. Insulin suppresses endothelial-secretion of C-type natriuretic peptide, a novel endothelium-derived relaxing peptide / T. Igaki, H. Itoh, S. Suga, et al. // Diabetes. — 1996. — V.45. — Suppl. 3: S62-S64.

62. Janssens W. J. Animal pharmacology of nebivolol / W. J. Janssens // Drug Invest. — 1991. — V.3. — Suppl.1-P.13-24.

63. Janssens W. J. Pharmacology of nebivolol: a review of existing data up to August 1994 / W. J. Janssens // JRF Preclinical Research Report on R67555. — December 1994.

64. Janssens W. J. Comparison of the β1-adrenic antagonistic effects of nebivolol, carvedilol, celiprolol and bisoprolol on isolated right atria and trachea of guineapig / W. J. Janssens, D. Geyskens, F. Proost // Preclinical Research Report. — June 1996.

65. Kato T. Effect of human adrenomedullin on a canine tibial perfusion model in the absence of vascular endothelium / T. Kato, A. T. Bishop, M. B. Wood // J. Orthop. Res. — 1996. — V.14. — P.956-961.

66. Luscher T. H. The endothelium in hypertension: bystander, target or mediator? / T. H. Luscher // J. Hypertens. — 1994. — V.12. — P.105-116.

67. Matsuoka I. Mepacrine-induced elevation of cyclic GMP levels and acceleration of reversal of ADP-induced aggregation in washed rabbit platelets / I. Matsuoka, T. Suzuki // J. Cyclic Nucleotide Protein Phosphor. Res. — 1983. — №9. — P.5341-5353.

68. McNeely W. Nebivolol in the Managemet of Essencial Hypertension / W. McNeely, K. Goa // A Review Drugs. — 1999. — V.4-P.633-651.

69. Mechanisms of nitric oxide release from the vascular endothelium / R. Busse, A. Miilsch, I. Fleming, M. Hecker // Circulation. — 1993. — 87. — Suppl. — V: V18-V25.

70. Noveral J. P. Release of angiotensin I-converting enzyme by endothelial cells in vitro / J. P. Noveral, S. N. Mueller, E. M. Levine // J. Cell. Physiol. — 1987. — V.131. — P.1-5.

71. Palmer R. M. Nitric oxide release account from the biological activity of endothelium-derived relaxing factorc / R. M. Palmer, A. G. Ferrige, S. Moncada // Nature. — 1987. — №327. — P.524-526.

72. Palmer R. M. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine / R. M. Palmer, D. S. Ashton, S. Moncada // Nature. — 1988. — №333. — P.6174-6646.

73. Peripheral vascular endothelial dysfunction in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms / J. P. Lekakis, C. M. Papamichael, C. N. Vemmos et al. // J. Am. Coll. Cardiol. — 1998. — V.31. — P.541-546.

74. Peripheral vascular remodelling as a mechanism of exercise limitation in patients with chronic heart failure / V. Florya, V. Mareyev, Yu. Belenkov et al. // Eur. Heart. J. — 1998. — V.19. — Suppl. A. — P.65.

75. Pharmacokinetic study and cardiovascular monitoring of nebivolol in normal and obese subjects / G. Cheymol, R. Woestenborghs, E. Snoeck et al. // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1997. — V.51. — P.493-498.

76. Plasma norepinephine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure / J. N. Cohn, T. B. Levine, M. T. Olivari et al. // N. Engl. J. Med. — 1984. — V.311. — P.819-823.

77. Production of adrenomedullin in human vascular endothelial cells / T. Ishihara, J. Kato, K. Kitamura et al. // Life Sci. — 1997. — V.60. — P.1763-1769.

78. Receptors for adrenomedullin in human vascular endothelial cells / J. Kato, K. Kitamura, K. Kangawa, T. Eto // Eur. J. Pharmacol.1995. — V.289. — P.383-385.

79. Steer M. L. Cyclic nucleotides in hemostasis and thrombosis / M. L. Steer, E. W. Salzman // Adv. Cyclic Nucleotides Res. — 1980. — №12. — P.71-92.

80. Vane J. R. Regulatory function of the vascular endothelium / J. R. Vane, E. E. Anggard, R. M. Botting // N. Eng. J. Med. — 1990. — V.323. — P.27-36.

81. Vanhoutte P. M. Other endothelium-derived vasoactive factors / P. M. Vanhoutte // Circulation. — 1993. — 87. — Suppl. V: V9–V17.

82. Vanhoutte P. M. Endothelial dysfunction and atherosclerosis / P. M. Vanhoutte // Eur. Heart. J. — 1997. — V.18. Suppl. — E: E19 — E29.

83. Vasoreactivity of the culpit lesions in unstable angina / P. Bogarty, D. Hackett, G. Davies, A. Maseri // Circulation. — 1994. — V.90. — P.5-11.

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И АНЕМИЯ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ И ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ

Н. О. Сараева[1], Е. О. Андреева[2]

[1] Иркутский государственный медицинский университет, [2] Областная клиническая больница, Иркутск

HEMOSTASIS AND ANEMIA IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA AND CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

N. O. Saraeva [1], E. O. Andreeva [2]

[1] Irkutsk State Medical University, [2] Irkutsk State Regional Clinical Hospital, Irkutsk

The aim of the work was to study meaning of hemostasis disorders in development of anemia in patients with multiple myeloma and chronic myeloid leukemia. 156 patients were examined: 91 patients with multiple myeloma (MM), and 65 patients with chronic myeloid leukemia (CML). Platelet part of hemostasis was estimated with the help of studying of platelet aggregation, determination of blood grume retraction. Coagulation hemostasis was estimated with the help of prothrombin index (PTI), activated partial thromboplastin time (APTT), recalcification activated time test (RAT), thrombin time (TT). Activity of fibrinolytic systems was estimated by the fibrin grume natural lysis, plasminogen. Besides soluble antithrombin III activity (AT III), fibrinogen, fibrin-monomeric complexes in plasma (SFMC). Establish, what patients with MM and CML with infringements in three links of hemostasis had decreased hemoglobin level than patients with infringements in one and two links of hemostasis. Consequently, infringements in everybody links of hemostasis result in heavy anemia in patients with MM and CML.

Key words: *hemostasis — anemia — multiple myeloma — chronic myeloid leukemia*

Анемия является довольно частым симптомом при гемобластозах и встречается в 60–80% случаев [1–3]. Наличие анемии приводит к снижению качества жизни, ухудшению результатов химио- и лучевой терапии, снижению продолжительности жизни больных [4–6]. Анемия при гемобластозах относится к группе анемий хронических заболеваний (АХЗ), один из механизмов развития которой является уменьшение периода жизни эритроцитов [7]. У пациентов с АХЗ период жизни эритроцитов обычно колеблется от 60 до 90 суток по сравнению со 120 сутками у здоровых лиц. Одной из причин гемолиза эритроцитов может быть разрушение их в микротромбах вследствие ДВС-синдрома, который часто обнаруживается при гемобластозах [8–10].

Целью работы явилось изучение состояния системы гемостаза и влияния выявленных изменений на развитие анемии у больных множественной миеломой (ММ) и хроническим миелолейкозом (ХМЛ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 156 человек, 91 больных с ММ (43 мужчины и 48 женщин, возраст 24–78 лет) и 65 пациентов с ХМЛ (26 мужчин и 39 женщин, возраст 18–78 лет). Тромбоцитарное звено оценивалось по агрегации тромбоцитов экспресс-методом визуальной оценки по *А. С. Шитиковой (1984)*; ретракции кровяного сгустка по *З. С. Баркагану и А. П. Момоту (1999)* [11]. Коагуляционный гемостаз изучали с помощью определения активности факторов протромбинового комплекса по *A. J. Quick (1957)* (ПТИ) [12]; активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) по *З. С. Баркагану, А. П. Момоту (1999)*; каолинового времени свертывания по *З. С. Баркагану, А. П. Момоту (1999)*; тромбинового времени (ТВ) по *З. С. Баркагану, А. П. Момоту (1999)* [11]. Активность фибринолитической системы оценивалась по определению времени лизиса фибринового сгустка по *М. А. Котовщиковой и Б. И. Кузнику (1962)* [12]; уровню плазминогена с применением хромогенного субстрата по *З. С. Баркагану, А. П. Момоту* [11]. Активность антитромбина III (АТ III) определяли по *З. С. Баркагану, А. П. Момоту (1999)* [11]. Также проводили определение концентрации фибриногена, основанное на преципитационном методе [13] и растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) по методу *А. П. Момота, В. А. Елыкомова, З. С. Баркагана (1999)* [11]. В зависимости от нарушений в системе гемостаза больные были разделены на три группы. В группу 1 вошли больные с нарушением в одном звене системы гемостаза, группу 2 — с нарушениями в двух звеньях системы гемостаза и в группу 3 — с нарушениями во всех трех звеньях системы гемостаза. Контрольную группу составили 65 практически здоровых лиц сопоставимых по полу и возрасту.

Таблица 1

Показатели гемостаза у больных множественной миеломой *(n=91)*

Показатели	Контроль *(n=65)*	Медиана значений в группе больных	Число больных	%	P
N агрегация тромбоцитов (сек.)	15,0 (14,0–15,0)	15,0 (15,0–16,0)	2	2,2	нет
↓ агрегации тромбоцитов (сек.)		34,0 (23,0–54,0)	89	97,8	p<0,001
N ретракция (%)	38,0 (37,0–39,0)	38,0 (38,0–39,0)	3	3,3	нет
↑ ретракция (%)		49,5 (45,0–57,0)	30	33	p<0,001
↓ ретракция (%)		28,0 (22,0–32,0)	58	63,7	p<0,001
N АПТВ (сек.)	31,0 (28,0–35,0)	30,0 (28,0–34,0)	66	72,5	нет
Удлинено АПТВ (сек.)		48,0 (47,0–49,0)	2	2,2	нет
Укорочено АПТВ (сек.)		24,0 (22,0–26,0)	23	25,3	p<0,001
N ПТИ (%)	88,0 (85,0–93,0)	90,5 (85,0–96,0)	74	81,3	нет
↓ ПТИ (%)		75,0 (71,0–78,0)	17	18,7	p<0,001
N АВР (сек.)	51,0 (45,0–60,0)	50,0 (48,0–56,0)	79	86,8	нет
Удлинено АВР (сек.)		74,0 (72,0–80,0)	11	12,1	p<0,001
Укорочено АВР (сек.)		34	1	1,1	нет
N ТВ (сек.)	15,0 (12,0–15,0)	15,0 (13,0–15,0)	61	67	нет
Удлинено ТВ (сек.)		19,0 (18,0–20,0)	28	30,8	p<0,001
Укорочено ТВ (сек.)		10,0	2	2,2	нет
N РФМК (г/л×10^{-2})	1,6 (0–2,5)	1,6 (0–2,2)	68	74,7	нет
↑ РФМК(г/л×10^{-2})		6,0 (4,5–7,5)	23	25,3	p<0,001
N АТ III (%)	99,0 (89,0–112,0)	101,0 (95,0–115,0)	65	71,4	нет
↑ АТ III (%)		128,0 (126,0–132,0)	23	25,3	p<0,001
↓ АТ III (%)	99,0 (89,0–112,0)	65,0 (56,0–77,0)	3	3,3	p<0,003
N плазминоген (%)	99,0 (89,0–109,0)	98,0 (85,0–111,0)	74	81,3	нет
↑ плазминоген (%)		156,0 (151,0–166,0)	9	9,9	p<0,001
↓ плазминоген (%)		68,5 (65,5–72,0)	8	8,8	p<0,001
N фибринолиз (%)	15,0 (12,0–17,0)	14,0 (12,0–17,0)	75	82,4	нет
↑ фибринолиз (%)		22,5 (22,0–28,0)	14	15,4	p<0,001
↓ фибринолиз (%)		7,0 (5,0–9,0)	2	2,2	нет
N фибриноген (г/л)	3,6 (3,1–4,0)	3,3 (2,8–3,7)	49	53,8	нет
↑ фибриноген (г/л)		4,8 (4,5–5,6)	34	37,4	p<0,001
↓ фибриноген (г/л)		1,7 (1,6–1,8)	8	8,8	p<0,001

Примечание: В таблице приведены медиана (Me), верхний и нижний квартили ↑ — повышенный уровень; ↓ — пониженный уровень; N — в пределах контрольных значений

Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6.0» Использовались непараметрические методы с расчетом медианы, верхнего и нижнего квартили. При сравнении групп использовался метод Крускала-Уоллиса, а также тест Манна-Уитни с применением поправки Бонферрони при оценке значения p; корреляционный анализ проведен по методу Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все больные ММ имели нарушения в том или ином звене системы гемостаза. Как видно из **таблицы 1**, у больных ММ преобладали нарушения со стороны сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Они выражались в снижении агрегации тромбоцитов у 89 (97,8%) больных и ретракции кровяного сгустка 58 (63,7%) пациентов.

У больных ХМЛ преобладали нарушения со стороны сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и фибринолитической системы **(табл. 2)**. Они выражались в снижении агрегации тромбоцитов у 26 (40%) и повышении её у 17 (26,2%); снижении ретракции кровяного сгустка у 37 (56,9%) и повышении её у 18 (27,7%) больных. Нарушения в системе фибринолиза выражались в повышении активности фибрино-

Таблица 2

Показатели гемостаза у больных ХМЛ *(n=65)*

Показатели	Контроль *(n=65)*	Медиана значений в группе больных	Число больных	%	P
N агрегация тромбоцитов (сек.)	15,0 (14,0–15,0)	14,0 (13,0–15,0)	22	33,8	нет
↑ агрегации тромбоцитов (сек.)		10,0 (10,0–11,0)	17	26,2	p<0,001
↓ агрегации тромбоцитов (сек.)		49,0 (22,0–85,0)	26	40	p<0,001
N ретракция (%)	38,0 (37,0–39,0)	38,0 (38,0–39,0)	10	15,4	нет
↑ ретракция (%)		45,0 (41,0–50,0)	18	27,7	p<0,001
↓ ретракции (%)		27,0 (15,0–31,0)	37	56,9	p<0,001
N АПТВ (сек.)	31,0 (28,0–35,0)	33,0 (30,0–36,0)	58	89,2	нет
Удлинено АПТВ (сек.)		47,0 (46,0–55,0)	5	7,7	p<0,001
Укорочено АПТВ (сек.)		20,0 (19,0–21,0)	2	3,1	нет
N АВР (сек.)	51,0 (45,0–60,0)	55,0 (48,0–63,0)	54	83,1	нет
Удлинено АВР (сек.)		87,0 (80,0–92,0)	11	16,9	p<0,001
N ТВ (сек.)	15,0 (12,0–15,0)	15,0 (13,0–16,0)	55	84,6	нет
Удлинено ТВ (сек.)		19,0 (18,0–21,0)	10	15,4	p<0,001
N ПТИ (%)	88,0 (85,0–93,0)	86,0 (82,0–91,0)	47	72,3	нет
↓ ПТИ (%)		76,0 (74,0–78,0)	18	27,7	p<0,001
N плазминоген (%)	99,0 (89,0–109,0)	100,0 (92,0–120,0)	54	83,1	нет
↑ плазминоген (%)		156,0 (145,0–165,0)	5	7,7	p<0,001
↓ плазминоген (%)		71,0 (68,0–73,0)	6	9,2	p<0,001
N АТ III (%)	99,0 (89,0–112,0)	107,5 (98,0–112,5)	52	80	нет
↑ АТ III (%)		134,0 (130,0–145,0)	13	20	p<0,001
N фибринолиз (%)	15,0 (12,0–17,00)	15,0 (12,0–16,0)	25	38,5	нет
↑ фибринолиз (%)		31,0 (23,0–35,0)	33	50,8	p<0,001
↓ фибринолиз (%)		2,0 (1,0–6,0)	7	10,7	p<0,001
N фибриноген (г/л)	3,6 (3,1–4,0)	3,4 (2,7–3,7)	36	55,4	нет
↑ фибриноген (г/л)		4,7 (4,3–6,8)	26	40	p<0,001
↓ фибриноген (г/л)		1,7 (1,5–1,8)	3	4,6	нет
N РФМК (г/л×10^{-2})	1,6 (0–2,5)	2,0 (0–3,0)	21	32,3	нет
↑ РФМК (г/л×10^{-2})		5,9 (5,0–12,5)	44	67,7	p<0,001

Примечание: В таблице приведены медиана (Me), верхний и нижний квартили ↑ — повышенный уровень; ↓ — пониженный уровень; N — в пределах контрольных значений

литической системы у 31 (50,8%) и в её снижении у 7 (10,7%) пациентов. Обращает на себя внимание, повышенное содержание РФМК у 44 (67,7%) больных. У двух больных ХМЛ нарушений в системе гемостаза не выявлено.

При определении уровня гемоглобина в зависимости от нарушений в системе гемостаза установлено: в группе 1 больных ММ содержание гемоглобина было 117 г/л (98–139 г/л), группе 2 — 102 г/л (88–118 г/л), группе 3 — 72 г/л (63–108 г/л), контрольной группе — 134 г/л (123–152 г/л).

У больных ХМЛ в группе 1 уровень гемоглобина был 113 г/л (99–128,5 г/л), группе 2 — 105 г/л (93–118 г/л), группе 3 — 92 г/л (71–105 г/л).

Как видно на **рисунках 1** и **2** у больных ММ и ХМЛ группы 3 выявлено достоверное снижение гемоглобина по сравнению с группой 1 (*p<0,001* и *p<0,01* соответственно), группой 2 (*p<0,004* и *p<0,04* соответственно) и контрольными группами (*p<0,001*).

У больных с ММ при проведении корреляционного анализа установлена обратная корреляционная связь между уровнем гемоглобина и агрегацией тромбоцитов (*r= –0,4; p<0,001*), гемоглобина и содержанием РФМК (*r= –0,51; p<0,001*), гемоглобина и уровнем АТ III (*r= –0,46; p<0,001*) и прямая корреляционная связь между показателями гемоглобина и АПТВ (*r=0,32; p<0,002*).

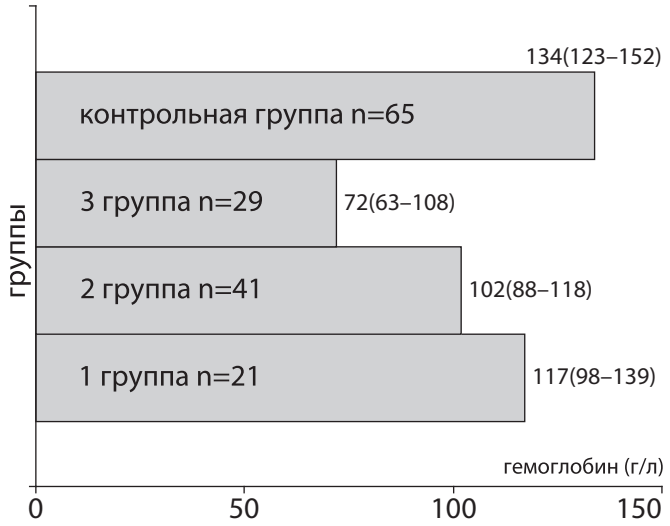

Рис. 1. Уровень гемоглобина у больных множественной миеломой в зависимости от нарушений в системе гемостаза

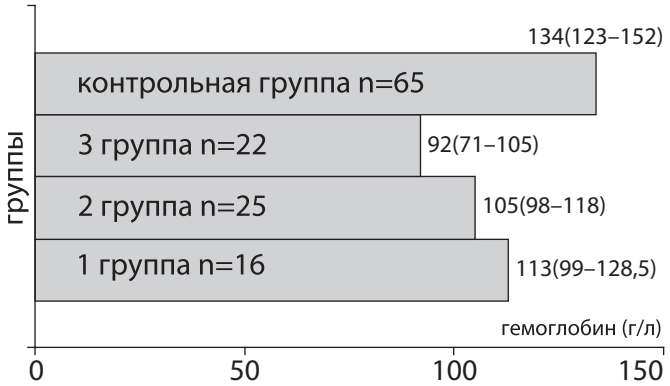

Рис. 2. Уровень гемоглобина у больных хроническим миелолейкозом в зависимости от нарушений в системе гемостаза

У больных ХМЛ при проведении корреляционного анализа установлена обратная корреляционная связь между уровнем, гемоглобина и ТВ (*r= –0,37; p<0,002*), гемоглобина и уровнем РФМК (*r= –0,55; p<0,001*) и прямая корреляционная связь между показателями гемоглобина и ПТИ (*r=0,43; p<0,001*).

Проведенные исследования показали, что все больные ММ и 63 больных ХМЛ (96,9%) имели нарушения в том или ином звене системы гемостаза. У большинства больных ММ преобладали нарушения со стороны сосудисто-тромбоцтарного гемостаза, которые выражались в снижении агрегации тромбоцитов и ретракции кровяного сгустка, что согласуется с данными других исследователей [14]. Эти изменения связывают с повышенным содержанием общего белка крови за счет патологических парапротеинов, которые как «муфта» окутывают тромбоциты и нарушают их основные функции адгезию и агрегацию [15]. Кроме того, у ¼ больных ММ имелось повышение РФМК и уровня АТ III, укорочение АПТВ, что свидетельствует о внутрисосудистой активации системы гемостаза у этих больных [16].

У больных ХМЛ преобладали нарушения со стороны сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и фибринолитической системы. У 40% имелось снижение агрегации тромбоцитов, более чем у половины больных снижение ретракции кровяного сгустка. При исследовании коагуляционного гемостаза выявлено снижение ПТИ у 27,7%, удлинение АВР — у 16,9%. Нарушения в системе фибринолиза выражались в повышении активности фибринолитической системы у половины больных ХМЛ. Обращает на себя внимание, повышенное содержание РФМК у большинства больных ХМЛ — 67,7%. Нарушения со стороны сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных ХМЛ обусловлены, вероятно, принадлежностью тромбоцитов к «лейкозному клону». Повышение уровня РФМК свидетельствует о повышенном тромбинообразовании, в ответ на которое происходит активация фибринолитической системы [16].

Разнонаправленные сдвиги в коагулограмме наличие гипо-, гиперкоагуляции, повышенный уровень РФМК, активация противосвертывающих механизмов свидетельствуют о течении хронического ДВС-синдрома [17, 18]. ДВС-синдром может приводить к повышенному разрушению эритроцитов в микротромбах [9]. Описано снижение деформируемости эритроцитов у больных ММ [20]. Кроме того, наличие способности эритроцитов к агрегации [21, 22] приводит к нарушению процессов транскапилярного обмена, в результате чего возникает так называемая анемия повреждения. В связи с этим при развитии ДВС-синдрома у больных ММ и ХМЛ может иметь место повреждение эритроцитов в сосудистом русле, что приводит к развитию анемии [19]. Проанализировав уровень гемоглобина у больных ММ и ХМЛ в зависимости от степени нарушения в системе гемостаза, установлено, что у больных с нарушениями во всех трех звеньях системы гемостаза (сосудисто-тромбоцитарном, коагуляционном и противосвертывающем звене) уровень гемоглобина достоверно ниже, чем у больных, имеющих нарушения в каком-либо одном звене (*p<0,001* и *p<0,01* соответственно), или двух звеньях (*p<0,004* и *p<0,04* соответственно) и контрольной группе (*p<0,001*). Таким образом, нарушения в системе гемостаза, затрагивающие все его звенья, приводят к развитию хронического ДВС-синдрома, и способствуют более тяжёлому течению анемии у больных ММ и ХМЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Straus D. J. Epoetin alfa therapy for patients with hematologic malignancies and mild anemia. // Clin. Lymphoma. — 2003 — vol. 4(1). — p. 13-17.*

2. Ludwig H. Anemia of hematologic malignancies: what are the treatment options? // Semin. Oncol. — 2002. — vol. 29(8). — p. 45-54.

3. Borbenyi Z. Etiology and treatment of malignancy-associated anaemia. // Magy Onkol. — 2001. — vol. 45(5). — p. 437-441.

4. Волкова М. А., Ширин А. Д. Эритропоэтин в лечении анемии при онкологических заболеваниях. // Гематол. и трансфузиол. — 1997. — № 6. — с. 33-36.

5. Wasi S. Treating chemotherapy-induced anemia. // 38th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. — 2002. — May 18-21; Orlando, Florida.

6. Каццола М. Патофизиология и лечение анемии у онкологических больных. // Анемия у онкологических больных. — 2002. — № 1(1). — с. 11-13.

7. Белошевский В. А., Минаков Э. В. Анемия при хронических заболеваниях. //Изд-во Воронежского университета. — 1995. — 94 с.

8. Белошевский В. А. Некоторые проблемы патогенеза анемий при гемобластозах / Кибернетика и химия в кардиологии. // Воронеж. — 1991. — с. 89-92.

9. Бессмельцев С. С., Федорова З. Д., Абдулкадыров К. М. Исследование реологических свойств эритроцитов и системы гемостаза у больных острым лимфобластным лейкозом. // Гемат. и трансфузиол. — 1991. — № 11. — с. 3-6.

10. Scharf R. E., Schneider W. Relationship of thrombin generation to peripheral blast cell counts in patients with acute myeloblastic leukemia. // Eur. J. Haematol. — 1990. — vol. 44(5). — p. 273-276.

11. Баркаган З. С., Момот А. П. Основы диагностики нарушений гемостаза. // М. — 1999. — 217 с.

12. Балуда В. П., Баркаган З. С., Гольдберг Е. Д. и соавт. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. // Томск. — 1980. — 313 с.

13. Бояджиян Х., Бакалова Р. Микрометод количественного определения фибриногена. // Лаб. дело. — 1982. — № 5. — с. 192.

14. Ксензова Т. И., Андреева Н. Е., Жердева П. В. Некоторые нарушения гемостаза у больных парапротеинемическими гемобластозами. // Гематол. и трансфузиол. — 1997. — № 4. — с. 22-26.

15. Андреева Н. Е., Балакирева Т. В. Парапротеинемические гемобластозы: Множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, болезни тяжелых цепей. / Руководство по гематологии // Под ред. А. И. Воробьева. — Тверь. — 2003. — 88 с.

16. Лычев В. Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. // М. — 1993. — 159 с.

17. Баркаган З. С. Геморрагические заболевания и синдромы. // М., Медицина. — 1988. — 526 с.

18. Клиническая онкогематология. / под ред. М. А. Волковой. // М. — 2001. — 572 с.

19. Баркаган З. С. Патология гемостаза. //Руководство по гематологии. / Под ред. А. И. Воробьева. — М. — 1985. — т. 2. — с.160-311.

20. Кацадзе Ю. Л., Бессмельцев С. С., Абдулкадыров К. М. Влияние различных программ цитостатической терапии на гемокоагуляционные и реологические свойства крови у больных множественной миеломой. // Тер. арх. — 1991. — № 7. — с. 61-64.

21. Гущин А. Г., Шабалин В. А., Виноградов И. Е. и соавт. Гемореологические изменения при регионарной гипоксии нижних конечностей и ее коррекции. // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2003. — № 3(15). — с. 72-74.

22. Ройтман Е. В., Морозов Ю. А., Исаева А. М. и соавт. Феномен адренергической агрегации эритроцитов в эксперименте и в клинике. // Тромбоз, гемостаз и реология. –2004. — № 3(19). — с. 69-73.

ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИЕ И КАРДИОПРОТЕКТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ АСКОВЕРТИНА У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

М. Б. Плотников [1], Е. Н. Павлюкова [2], Е. В. Богач [2], О. И. Алиев [1], М. Ю. Маслов [1], А. С. Васильев [1], Н. А. Тюкавкина [3], Т. М. Плотникова [4]

[1]Лаборатория фармакологии кровообращения НИИ фармакологии Томского научного центра СО РАМН, Томск;
[2]Отделение ишемической болезни сердца и атеросклероза НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН, Томск;
[3]Кафедра органической химии Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова, Москва;
[4]Кафедра фармакологии Сибирского государственного медицинского университета, Томск

HEMORHEOLOGY AND CARDIOPROTECTIVE EFFECTS OF ASCOVERTIN IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASES

M. B. Plotnikov, E. N. Pavlyukova, E. V. Bogach, O. I. Aliev, M. Y. Maslov, A. S. Vasil'ev, N. A. Tukavkina, T. M. Plotnikova

Clinical trial of a new medicine Ascovertin in complex in therapy of patients with ischemic heart diseases has been carried out. Ascovertin is a complex of bioflavoinoid dihidroquercetin and ascorbic acid; this drug has a strong antioxidant activity. Ascovertin administration in patients with ischemic heart disease determined lower blood fibrinogen, reduced the lipid peroixidative processes, and improved the erythrocyte deformability. Moreover, Ascovertin decreased the blood viscosity

only in patients with demonstrated hyperviscosity syndrome. Clinical efficiency of Ascovertin has been shown by less frequent cases of stenocardia, reduced demands for nitroglycerin with more sufficient antianginal outcome, and increased resistance of patients to workout.

Key words: *ischemic heart disease — hyperviscosity syndrome — Ascovertin — antioxidants — blood viscosity — erythrocyte deformability*

ВВЕДЕНИЕ

Многочисленные исследования свидетельствуют о нарушении реологических свойств крови у больных с ишемической болезнью сердца [1–4]. Наряду с такими факторами патогенеза ишемической болезни сердца (ИБС), как коронарный атеросклероз, изменения гемодинамики, дисбаланс в системе гемокоагуляции, расстройства реологии крови определяют тяжесть заболевания, прогноз и эффективность лечения больных [5–9]. В клинических исследованиях получены убедительные доказательства активного участия реологических механизмов в нарушении микроциркуляции в миокарде, атерогенезе и тромбозе коронарных сосудов [5, 10, 12]. Имеется взаимосвязь между гемореологическими показателями, параметрами кардиогемодинамики и сократительной функцией сердца [9]. При повышении вязкости крови наблюдаются снижение трансмитрального кровотока [12] и уменьшение сократительной функции миокарда [13].

Исходя из вышеизложенного, полагают, что для повышения эффективности лечения ИБС необходимо осуществлять контроль за вязкостью крови и дополнять стандартную терапию специфическими препаратами — корректорами реологических свойств крови, подобранными с учетом исходного реологического статуса больного [12]. Показано, что применение у больных со стенокардией нитратов, антагонистов кальция, β-адреноблокаторов, ацетилсалициловой кислоты и ряда других препаратов раздельно и в составе комбинированной терапии способно ослабить выраженность синдрома повышенной вязкости крови [10, 12, 14]. Установлено, что развитие антиангинального эффекта у больных со стенокардией напряжения I–II функциональных классов (ФК) обусловлено нормализацией реологических показателей крови. При III–IV ФК стенокардии, а также у больных с постинфарктным кардиосклерозом для эффективного лечения и профилактики внутрисосудистых нарушений необходимо дополнительное применение лекарственных препаратов, специфически воздействующих на измененные реологические параметры крови.

Целью работы было исследование эффективности применения нового отечественного препарата асковертина в комбинированной терапии больных ИБС.

Препарат представляет собой антиоксидантный комплекс биофлавоноида дигидрокверцетина и аскорбиновой кислоты. Ранее нами продемонстрирована эффективность применения асковертина в неврологии у больных с церебральным атеросклерозом, артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа [15–18].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Выполнено открытое плацебо-контролируемое, параллельное исследование по оценке гемореологического, антиишемического, антиангинального эффектов асковертина у больных хронической ИБС с перенесенным инфарктом миокарда и без него. Исследования выполнены у 51 больного с верифицированной ИБС, имевших II–III ФК стенокардии напряжения и значениями фракции выброса левого желудочка (в B-режиме по Simpson) более 50%. Выделены следующие подгруппы пациентов: в подгруппу 1 включили 17 пациентов без перенесенного инфаркта миокарда, в подгруппу 2 — 14 пациентов с постинфарктным кардиосклерозом. Больным подгрупп 1 и 2 назначали комбинированную антиангинальную терапию в сочетании с асковертином. Группу сравнения составили 20 больных ИБС. В этой группе также были выделены две подгруппы пациентов без перенесенного инфаркта миокарда (n=10) и с постинфарктным кардиосклерозом (n=10). Эти пациенты принимали плацебо в сочетании с антиангинальной терапией. Пациенты, принимавшие в комбинации с антиангинальной терапией асковертин и плацебо, не различались по возрасту, давности стенокардии, частоте приступов стенокардии, фракции выброса левого желудочка и уровню артериального давления.

Все больные принимали антиангинальную терапию, включающую нитраты (нитросорбид 30 мг/сут), β-адреноблокаторы (атенолол 100 мг/сут) и ацетилсалициловую кислоту (25 мг/кг). Асковертин назначали по схеме: первый месяц по 1 таблетке 4 раза в день после еды, второй и третий месяцы по 1 таблетке 3 раза в день. Пациенты группы сравнения принимали плацебо по аналогичной схеме.

Комплекс клинико-инструментальных методов исследования включал проведение велоэргометрии по методике возрастающих нагрузок (начиная с 25 Вт по 3 мин на каждой ступени), эхокардиографию

(на ультразвуковой системе «*HDI 5000 Sono CT*») с оценкой показателей фракции выброса левого желудочка и его наполнения.

Клиническими критериями эффективности проводимой терапии были: антиангинальный эффект — количество приступов стенокардии и количество принимаемого нитроглицерина с оценкой выявления полного и частичного антиангинального эффектов и без эффекта; антиишемический эффект — исчезновение депрессии сегмента ST, либо ее регистрацию на ступени, превышающей ступень нагрузки до назначения терапии; гемореологический и антиоксидантный эффекты препарата.

Для сравнения гемореологических показателей между больными ИБС и практически здоровыми лицами была исследована кровь у 10 клинически здоровых людей (контрольная группа), близких по возрасту к основным группам, которым никогда не выставлялся диагноз «ишемическая болезнь сердца».

Забор крови для оценки гемореологических параметров производили в пластиковые пробирки утром натощак из локтевой вены. В качестве антикоагулянта использовали 3,8% раствор натрия цитрата в соотношении с кровью 1:9. В пробах крови определяли вязкость цельной крови при скоростях сдвига 3, 10, 50, 100, 300 $с^{-1}$ и вязкость плазмы при скорости сдвига 300 $с^{-1}$ на ротационном вискозиметре АКР-2 [19], спонтанную агрегацию эритроцитов с помощью метода силлектометрии [20], деформируемость эритроцитов методом эктацитометрии [21] в диапазоне скоростей сдвига от 90 до 890 $с^{-1}$, гематокрит путем центрифугирования, уровень общего фибриногена плазмы на гемокоагулометре «*Cormey KG-4*» с использованием набора «*Fibrinogen*» *(P. Z. Cormey)*. В пробах крови больных основной группы, взятых для определения гемореологического статуса, исследовали также содержание начальных и конечных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ): диеновых коньюгатов [22] и малонового диальдегида [23].

При статистической обработке данных использовались дисперсионный, корреляционный, пошаговый регрессионный (Спирмана) анализы, а так же тесты *Manna-Whitney* и *Kruskal-Wallis*.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходно у больных с ИБС в основной группе и группе сравнения наблюдалось умеренное (на 7–15%) повышение вязкости крови (преимущественно в области низких скоростей сдвига) по сравнению со значениями у клинически здоровых лиц, и эти сдвиги не достигали уровня статистической достоверности **(рис. 1)**. Гематокрит, вязкость плазмы не отличались от нормы, но содержание фибриногена в плазме было значительно повышено. Выявлено снижение полупериода агрегации эритроцитов в основной группе и группе сравнения на 18% *(0,05<p<0,1)* и 16% *(p<0,05)* соответственно **(табл. 1)**. Наиболее существенные отклонения от нормы касались индекса деформируемости эритроцитов — во всем диапазоне скоростей сдвига в обеих группах наблюдалось выраженное снижение этого показателя **(рис. 2)**.

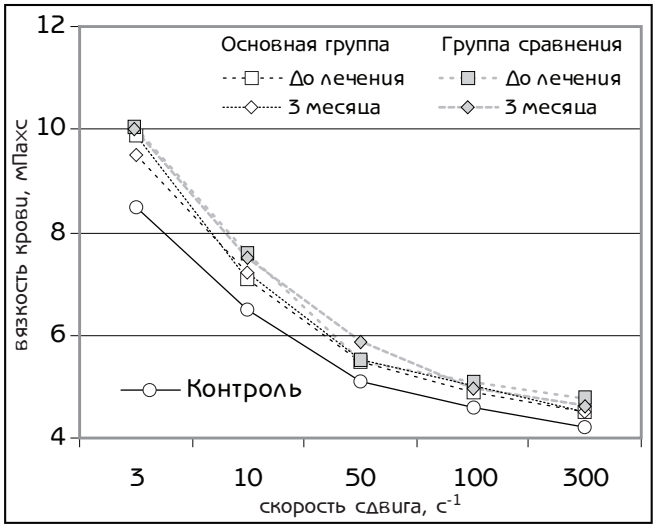

Рис. 1. Изменение вязкости крови у больных с ишемической болезнью сердца.

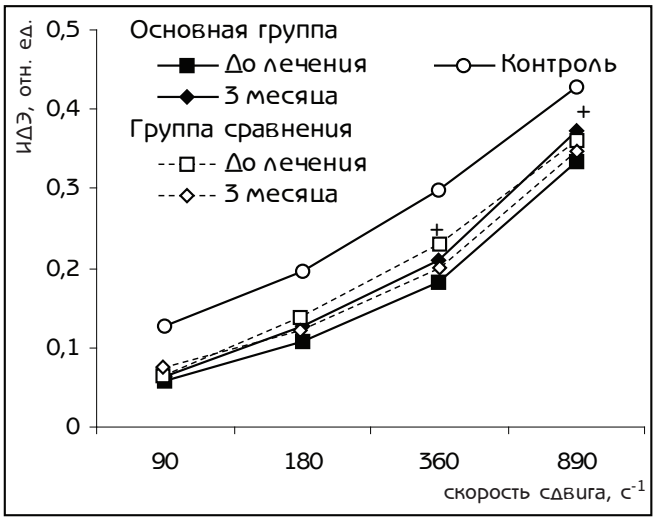

Рис. 2. Изменение индекса деформируемости эритроцитов (ИДЭ) у больных с ишемической болезнью сердца, получавших асковертин (основная группа) и плацебо (группа сравнения). ± *p<0,05* по сравнению с исходными значениями. Черные крестики — *p<0,05* по сравнению с контролем

Единого мнения относительно роли и вклада изменений отдельных реологических показателей в формирование синдрома повышенной вязкости крови при ИБС не существует. Одни авторы, рас-

Таблица 1.

Изменение показателей гемореологического статуса у больных с ишемической болезнью сердца

Показатели	Практически здоровые лица	Больные ишемической болезнью сердца			
		Антиангинальная терапия и асковертин		Антиангинальная терапия и плацебо	
		До лечения	3 мес	1-й день	3 мес
Вязкость плазмы, мПа×с	1,5±1	1,5±1	1,5±1	1,5±1	1,5±1
Гематокрит, %	43,0±1,0	44,0±1,0	44,0±1,0	41,0±2,0	42,0±2,0
Фибриноген, г/л	2,11±0,3	3,21±0,14*	2,71±0,16^{+}	2,96±0,12*	2,97±0,14*
Полупериод агрегации эритроцитов, с	10,1±0,5	8,3±0,8	8,8±0,6	8,5±0,6*	8,8±0,7

*Примечание: $^{+}$ — $p<0,05$ по сравнению с исходными значениями; * — $p<0,05$ по сравнению с контролем.*

полагая сведениями о значительно более частом возникновении инфаркта миокарда у тех больных с нестабильной стенокардией, у которых превышены пороговые значения вязкости плазмы (выше 1,38 мПа×с) и агрегации эритроцитов, полагают, что именно эти показатели являются ключевыми реологическими риск-факторами [24]. Другие авторы [4], не находя у больных с острым инфарктом миокарда и стабильной стенокардией напряжения отклонений макрореологических показателей от нормы, считают, что гипервязкость крови при ишемической болезни сердца обусловлена преимущественно ухудшением деформируемости эритроцитов.

Очевидно, что исходный «реологический профиль» у больных с ИБС в нашем исследовании связан не только с обусловленными особенностями патогенеза сдвигами отдельных реологических показателей, но и с характером базовой терапии, которую получали больные основной группы и группы сравнения, включающей препараты из группы нитратов, β-адреноблокаторов и ацетилсалициловую кислоту. В специальном исследовании *В. С. Никифорова* [12] показано, что даже раздельное применение нитратов и β-адреноблокаторов способно существенно ослабить проявления синдрома повышенной вязкости крови у больных с ИБС.

Наличие самостоятельного реологического эффекта препаратов базовой терапии, вероятно, определило особенности влияния асковертина на исследуемые гемореологические показатели у больных основной группы. Асковертин у больных ИБС не оказывал существенного влияния на те реологические параметры, которые либо являются наиболее «консервативными» (вязкость плазмы, гематокрит) и потому исходно не отличались от нормы, либо на те показатели (агрегация эритроцитов, вязкость крови), которые, вероятно, были чувствительны к реокорригирующему воздействию базовой терапии. И только те реологические детерминанты, которые у больных ИБС существенно отличались от нормы и, следовательно, не корригировались предшествующей базовой терапией, «откликались» на применение асковертина. Такими ключевыми показателями у больных основной группы и группы сравнения были деформируемость эритроцитов и уровень фибриногена в плазме крови. К концу курса лечения асковертин достоверно повышал деформируемость эритроцитов на высоких скоростях сдвига **(рис. 2)** и снижал уровень фибриногена на 16% **(табл. 1)**. Хотя механизм последнего феномена пока неясен и для его объяснения требуются дополнительные исследования, значимость снижения фибриногена асковертином у больных с ИБС трудно переоценить. Имеется большое число работ, авторы которых считают уровень фибриногена в плазме крови тем ключевым реологическим показателем, который определяет как риск кардиоваскулярных заболеваний, частоту их возникновения, так и тяжесть проявлений ИБС [25–27]. Эти авторы указывают на несколько путей, по которым возрастание уровня фибриногена может приводить к возникновению кардиоваскулярных событий: за счет инфильтрации фибриногеном сосудистой стенки, повышения вязкости крови, увеличения агрегации тромбоцитов и образования фибрина. Высокий уровень фибриногена является риск-фактором как первичных кардиоваскулярных заболеваний, так и повторной ишемии миокарда у больных с ишемической болезнью сердца, а также предиктором ускорения коронарного атеросклероза.

Судя по средним значениям в основной группе в целом, такой интегральный показатель, как вязкость крови под действием курсового применения асковертина существенно не изменялся **(рис. 1)**. Иная закономерность выявилась, когда пациентов с ИБС, принимавших асковертин, разделили на подгруппы в соответствии с исходными значениями вязкости крови. Так, в основной группе из 17 больных ИБС с постинфарктным кардиосклерозом у 5 пациентов были повышенные значения вязкости крови (10 мПа×с и более) при скорости сдвига 3 $с^{-1}$ и у 7 пациентов — повышенные значения показателя (4,5 мПа×с и более) при скорости сдвига 300 $с^{-1}$. К концу терапии асковертином вяз-

Таблица 2.

Влияние асковертина на вязкость крови (мПа×с) у больных с ишемической болезнью сердца с исходно повышенным значением этого показателя

Скорость сдвига	Пациенты с ишемической болезнью сердца без перенесенного инфаркта миокарда *(n=7)*		Пациенты с ишемической болезнью сердца и постинфарктным кардиосклерозом *(n=7)*	
	До лечения	3 месяца	До лечения	3 месяца
3 $с^{-1}$	10,1±0,5	8,9±0,6	12,0±0,5	10,1±0,5^{+}
300 $с^{-1}$	5,0±0,1	4,7±0,2	5,0±0,2	4,6±0,1+

Примечание: $^{+}$ — p<0,05 по сравнению со значениями до лечения 35.

Таблица 3.

Влияние асковертина на клинические и гемодинамические показатели у больных основной группы
(подгруппа 1 — пациенты с верифицированной хронической ишемической болезнью сердца без перенесенного инфаркта миокарда, подгруппа 2 — пациенты с верифицированной ишемической болезнью сердца и постинфарктным кардиосклерозом)

Показатели		Антиангинальная терапия и асковертин			Антиангинальная терапия и плацебо		
		До лечения	3 нед	3 мес	До лечения	3 нед	3 мес
Количество приступов стенокардии		0,9±0,9	0,7±0,7	0,4±0,4	7,7±2,4	4,9±2,0*	3,1±1,3*
Количество принимаемого нитроглицерина		1,2±1,0	0,8±0,8	0,7±0,5	10,4±3,9	5,2±2,5*	4,3±1,9*
Антиангинальный эффект, %:	Полный	80	100	100	15	46	54*
	Частичный	20	0	0	85	54	46*
АД систолическое в покое, мм рт. ст.		123±8	115±6	122±5	138±7	129±8	130±4
АД диастолическое в покое, мм рт. ст.		82±6	79±2	78±4	84±5	87±5	77±6
Пульс в покое, уд./мин		74±5	70±3	70±4	70±3	73±2	70±1
Толерантность к физической нагрузке, Вт		100±8	108±5	112±4	58±3	65±4	67±5

*Примечание: * — p<0, 05 по отношению к исходному значению.*

кость крови на низкой скорости сдвига снизилась у 4 из 5 пациентов и на высокой скорости сдвига — у 6 из 7. Подобный феномен наблюдался и у больных с ИБС без перенесенного инфаркта миокарда, хотя его выраженность была не столь значительной, как у больных с постинфарктным кардиосклерозом. Динамика средних значений вязкости крови в этих подгруппах была аналогична изменениям, выявленным у отдельных больных **(табл. 2)**. Следовательно, асковертин закономерно снизил вязкость крови лишь у больных с исходно повышенным значением этого показателя.

В процессе терапии асковертином не было выявлено существенных сдвигов показателей гемодинамики — артериального давления и частоты пульса в подгруппе 1, а тенденция к снижению систолического и диастолического давления в подгруппе 2 не достигала достоверного уровня **(табл. 3)**.

При анализе клинических критериев оценки эффективности терапии асковертином отмечено наличие антиангинального действия препарата. В обеих подгруппах больных снижалось число приступов стенокардии и количество принимаемого пациентами нитроглицерина **(табл. 3)**. У больных хронической ИБС с постинфарктным кардиосклерозом эти сдвиги были более отчетливыми: через 3 месяца лечения больше чем в 2 раза снизилось количество приступов и число принимаемых таблеток. При этом увеличилась полнота антиангинального эффекта нитроглицерина. Так, у данной подгруппы больных после курса лечения асковертином полный антиангинальный эффект от приема нитроглицерина во время приступа развивался более чем в 3 раза чаще по сравнению с периодом до начала приема препарата. Нами были выявлены различия во взаимосвязях развития антиангинального эффекта со сдвигами гемореологических показателей у больных в процессе фоне комбинированной терапии с асковертином **(табл. 4)**. Так у больных ИБС на фоне комбинированной терапии асковертином развитие антиангинального эффекта, оцениваемое по количеству приступов стенокардии, обуславливались изменениями вязкости крови (на скорости сдвига 3 и 300 $с^{-1}$), агрегации эритроцитов, общего фибриногена. У пациентов, принимавших антиангинальную терапию и плацебо, аналогичная связь отсутствовала.

У пациентов обеих подгрупп лечение асковертином сопровождалось повышением толерантности к физической нагрузке. Подобно изменениям других клинических показателей этот эффект препарата был более выражен у больных подгруппы 2 — через 3 мес после начала приема асковертина переносимость физической нагрузки повышалась на 15% *(p<0,05)* **(табл. 3)**. При этом у больных с постинфарктным кардиосклерозом прирост толе-

Таблица 4.

Взаимосвязь антиангинального эффекта с изменениями гемореологических показателей у больных ишемической болезнью, принимавших антиангинальную терапию и асковертин, по данным регрессионного анализа

Изменения показателей к 3 мес. терапии (%)	Бета коэффициенты	Вклад в бета коэффициенты	P
Вязкость крови:			
на скорости сдвига 3 $с^{-1}$	0,800	0,197	0,000007
на скорости сдвига 300 $с^{-1}$	0,291	0,151	0,017
Агрегация эритроцитов	0,387	0,038	0,006
Гемотокрит	-0,374	-0,152	0,016
Общий фибриноген	0,318	0,044	0,0049
Деформируемость эритроцитов:			
на скорости сдвига 890 $с^{-1}$	-0,304	-0,077	0,007

Примечание: Уравнение регрессии: R=0,788; R^2=0.622; F=11.773; p<0.00000

рантности к физической нагрузке коррелировал с агрегацией эритроцитов *(r= –0,60; p=0,0005)* и деформируемости эритроцитов *(r=0,63; p=0,002)*. Эти данные согласуются с результатам *В. С. Задионченко и соавт.* [5] о том, что повышение толерантности к физической нагрузке у больных ИБС коррелирует с положительными изменениями гемореологических показателей.

Повышение деформируемости эритроцитов является основным гемореологическим эффектом асковертина, выявленном как на моделях сердечно-сосудистой патологии и диабета [28, 29], так и у больных различными сердечно-сосудистыми заболеваниями [15–18]. Природа этого эффекта препарата может быть обусловлен его антиоксидантным действием, направленным на защиту эритроцитарных мембран от ПОЛ, интенсивность которого возрастает при сердечно-сосудистой патологии [30]. У больных ИБС асковертин достоверно снижал уровень диеновых конъюгатов в эритроцитах к 3 неделе и концу лечения (с 0,262±0,019 до 0,206±0,015 и 0,204±0,015 OD/мг липидов соответственно); в эти сроки также наблюдалась тенденция к уменьшению содержания в малонового диальдегида в плазме крови (с 3,0±0,1 до 2,9±0,1 и 2,8±0,2 мМ/л; *0,05<p<0,1*).

Есть все основания считать, что антиоксидантные свойства асковертина, обеспечивающие благоприятный реологический эффект у больных с ИБС, могут вносить свой вклад в уменьшение клинических проявлений заболевания, воздействуя и на другие звенья патогенеза. Вероятно, отмеченное уменьшение количества принимаемого нитроглицерина и повышение полноты его антиангинального действия у больных ИБС происходило не только за счет улучшения микроциркуляции в миокарда за счет реализации гемореологического эффекта препарата, но и благодаря прямому антирадикальному и антиоксидантому эффекту асковертина, поскольку одним из механизмов повышения толерантности к нитроглицерину является повышение образования свободных радикалов [31], а входящий в состав асковертина дигидрокверцетин является их «ловушкой» [32]. Наконец, известно, что низкий антиоксидантный статус организма является важным фактором развития атеросклероза — одного из основных звеньев патогенеза ишемической болезни сердца [33]. Возможно, антиоксидантные свойства асковертина будут способствовать проявлению его антиатеросклеротического действия. Основанием для такого предположения служат данные о способности дигидрокверцетина снижать общий холестерин и ЛПНП в плазме крови у больных стабильной стенокардией напряжения II–III функциональных классов [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, установлена клиническая эффективность длительного применения асковертина в комплексной терапии больных с ишемической болезнью сердца. Результаты реологических исследований у больных с ишемической болезнью сердца продемонстрировали способность препарата уменьшать содержание в крови фибриногена, снижать интенсивность процессов ПОЛ и повышать деформируемость эритроцитов. У больных, реологический статус которых характеризовался повышенной вязкостью крови, прием асковертина сопровождался ее снижением. Клиническая эффективность препарата проявлялась уменьшением частоты возникновения приступов стенокардии, снижением потребности в нитроглицерине и повышением полноты его антиангинального эффекта, а также возрастанием толерантности больных к физической нагрузке. Полагаем, что реологические и антиоксидантные свойства асковертина позволят повысить эффективность проводимой антиангинальной терапии больных ишемической болезнью сердца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Константинова Е. Э. Основные закономерности изменения реологических свойств крови и состояния микроциркуляции у больных ишемической болезнью сердца в условиях дислипопротеинемий // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2004. — № 2. — С. 62-68.
2. Моисеев С. И. Роль гемостаза и реологии крови при стабильной стенокардии напряжения // Кардиология. — 1988. — Т. 28, № 11.– С. 67–71.
3. Регирер С. А. Реология крови // Болезни сердца и сосудов: Руководство для врачей / Под ред. Чазова Е. И. — М.: Медицина, 1992. — Т. 1. — С. 130–135.
4. Mares M., Bertolo C., Terribile V., Girolami A. Hemorheological study in patients with coronary artery disease // Cardiology. — 1991. — Vol. 78, № 2. — P. 111–116.
5. Задионченко В. С., Богатырева К. М., Кузнецова Е. И., Ибрагимова В. В. Возможности лечебной коррекции нарушений тромбоцитарно-сосудистого гемостаза и реологии у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. — 1996. — Т. 36, № 5. — С. 22–26.
6. Шабанов В. А. Общие и клинические вопросы гемореологии. — Н. Новгород: Изд-во Нижегород. мед. акад., 1998. — 33 с.
7. Becker R. C. The role of blood viscosity in the development and progression of coronary artery disease // Clele. Clin. J. Med. — 1993. — Vol. 60, № 5. — P. 353–358.
8. Kesmarky G., Toth K., Habon L. et al. Hemorheological parameters in coronary artery disease // Clin. Hemorheol. Microcirc. — 1998. — Vol. 18, № 4. — P. 245–251.
9. Larcan F., Stoltz J. F. Hemorheology, hemodynamics and microcirculation // J. Mal. Vasc. — 1989. — Vol. 14. — P. 240–253.
10. Люсов В. А., Савенков М. П. Современные проблемы терапии нарушений реологических свойств крови у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. — 1988. — Т. 28, № 5. — С. 5–9.
11. Dintenfass L. Rheology of blood in diagnostic and preventative medicine. — London, 1976. — 328 p.
12. Никифоров В. С. Реология крови в процессе терапии больных ишемической болезнью сердца // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2001. — Т. 1. — С. 60–65.
13. Gustavsson C. G., Persson S. U., Larsson H., Persson S. Changed blood rheology in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // Angiology. — 1994. — Vol. 45, № 2. — P. 107–111.
14. Савенков М. П. Диагностика и формакологическая коррекция реологических свойств крови у больных ишемической болезнью сердца: Автореф. дис. … д-ра мед. наук. — М., 1988. — 33 с.
15. Плотников Д. М., Алиев О. И., Маслов М. Ю. и соавт. Влияние комплекса антиоксидантов на показатели реологии крови и липидной пероксидации у больных гипертонической болезнью // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2001. — № 3 (7). — С. 44–48.
16. Плотников М. Б., Удут В. В., Алифирова В. М. и соавт. Исследование эффективности и безопасности асковертина у больных сахарным диабетом // Сахарный диабет и сердечно-сосудистая патология: Тез. докл. региональной научно-практич. конф., 14-15 ноября 2002 г. — Томск, 2002. — С. 58–59.
17. Плотников М. Б., Тюкавкина Н. А., Алиев О. И. и соавт. (Plotnikov M. B., Tyukavkina N. A., Aliev O. I. et al.) Hemorheological and antioxidant effects of Ascovertin in patients with sclerosis of cerebral arteries // Clin. Hemorheol. Microcirc. — 2004. — Vol. 30, № 3-4. — P. 449–452.
18. Тюкавкина Н. А., Плотников Д. М., Алиев О. И. и соавт. (Tjukavkina N. A., Plotnikov D. M., Aliev O. I. et al.) Hemorheological and antioxidant effects of ascovertin (diquertin and ascorbic acid complex) in arterial hypertension // XXI International Conference on «Polyphenols Communications 2002». Marrakesh-Morocco. — 2002. — Vol. 1. — P. 295–296.
19. Добровольский Н. А., Лопухин Ю. М., Парфенов А. С., Пешков А. В. Анализатор вязкости крови // Реологические исследования в медицине. — 1997. — С. 45–51.
20. Плотников М. Б., Алиев О. И., Попель Ф. В. Модификация микроколориметра МКМФ-1 для регистрации агрегации эритроцитов // Клинич. лаб. диагностика. — 1995. — № 3. — С. 457–458.
21. Bessis M., Mohandas N. A diffractometric method for the measurement of cellular deformability // Blood Cells. — 1975. — Vol. 1. — P. 307–313.
22. Косухин А. Б., Ахметова Б. С. Экстракция липидов смесью гептан-изопропанол для определения диеновых конъюгатов // Лаб. дело. — 1987. — № 5. — С. 235-237.
23. Андреева Л. И., Кожемякин Л. А., Кишкун А. А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. — 1988. — № 11. — С. 41–43.
24. Neumann F. J., Katus H. A., Hoberg E. et al. Increased plasma viscosity and erythrocyte aggregation: indicators of unfavorable clinical outcome in patients with unstable angina pectoris // Brit. Heart J. — 1991 — Vol. 66, № 6. — P. 425–430.560.
25. Maresca G., Di Blasio A., Marchioli R., Di Minno G. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction: an update // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 1999. — Vol. 19, № 6. — P. 1368–1377.
26. Montalescot G., Collet J. P., Choussat R., Thomas D. Fibrinogen as a risk factor for coronary heart disease // Eur. Heart. J. — 1998. — Vol. 19, Suppl. H. — P. H11–H17.
27. Tataru M. C., Schulte H., Eckardstein A. von et al. Plasma fibrinogen in relation to the severity of arteriosclerosis in patients with stable angina pectoris after myocardial infarction // Coron. Artery Dis. — 2001. — Vol. 12, № 3. — P. 157–165.
28. Плотников М. Б., Алиев О. И., Маслов М. Ю. и соавт. (Plotnikov M. B., Aliev O. I., Maslov M. Yu. et al.) Correction of haemorheological disturbances in myocardial infarction by diquertin and ascorbic acid // Phytother. Res. — 2003a. — Vol. 17. — P. 86–88.
29. Плотников М. Б., Алиев О. И., Маслов М. Ю. и соавт. (Plotnikov M. B., Aliev O. I., Maslov M. Yu. et al.) Correction of the high blood viscosity syndrome by a mixture of diquertin and ascorbic acid in vitro and in vivo. — Phytother. Res. — 2003б. — Vol. 17. — P. 276–278.

30. Ланкин В. З., Тихазе А. К., Беленков Ю. Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Кардиология. — 2000. — Т. 40, № 7. — С. 48–61.

31. Марцевич С. Ю. Проблема неэффективности длительной терапии антиангинальными препаратами у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. — 1996. — Т. 38, № 3. — С. 34–37.

32. Теселкин Ю. О. Антиоксидантная активность плазмы крови как критерий оценки функционального состояния антиоксидантной системы организма и эффективности применения экзогенных антиоксидантов: Дис. … д-ра биол. наук. – М., 2003. – 272 с.

33. Ланкин В. З., Тихазе А. К., Беленков Ю. Н. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra // Кардиология. — 2004. — Т. 44, № 2. — С. 72–81.

34. Тарасова Е. А. Применение нового антиоксидантного препарата диквертин в лечении больных ишемической болезнью сердца // Практическая фитотерапия. — 1999. — № 1. — С. 37–41.

ГЕМОСТАЗ И ЛИПИДЫ КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СОСУДИСТОЙ МОЗГОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

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

Российский Государственный медицинский Университет, Москва

HEMOSTASIS AND LIPIDS OF BLOOD IN CHRONIC CEREBROVASCULAR DISTURBANCES

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

The Russian State Medical University, Moscow

Multifactorial correlative analysis of the platelet coagulation hemostasis and bloods lipids was held in 124 patients in different stages of chronic cerebrovascular disturbances. Reduce spontaneons and induced aggregation activity of platelets on rystocetin and ADP in connection with increase protein C and antithrombin III in blood reflect high platelet effect of acetylsalicylic acid. Activation of hemostasis, thrombocytopenia, high level of low density lypoproteids, hypertriglyceridemia during treatment of acetylsalicylic acid showed the low sensitivity of thrombocytes to antiaggregant therapy.

Key words: *Hemostasis — Aggregation — Platelets — Acetylsalicylic acid — Lipids — Chronic cerebrovascular insufficiency.*

Изучение механизмов тромбообразования остается одной из первостепенных задач медицины XXI века, поскольку артериальный тромбоз является важнейшей причиной развития мозгового инсульта. В экономически развитых странах смертность от цереброваскулярной патологии занимает 2–3 место в структуре общей смертности населения, что свидетельствует о значимости этой проблемы в мировой медицине. В связи с тем, что мозговые инсульты являются следствием декомпенсации явно или скрыто протекающей хронической мозговой недостаточности, развивающейся в течение многих лет, свидетельствует о необходимости их углубленного изучения [2, 5, 6, 8]. Возникающее при дестабилизации сосудистого кровотока внутрисосудистое макро- и микросвертывание, ведет к тромбозу сосуда и нарушению мозгового кровотока. Поддержание тромбоцитарного и плазменно-коагуляционного гемостаза на физиологическом уровне в течение длительного времени удается отсрочить или задержать развитие сосудистых осложнений [13]. Учитывая значимость тромбоцитарной дисфункции в процессе формирования артериальных тромбов, адекватная антитромбоцитарная терапия является приоритетным и перспективным направлением в предупреждении развития цереброваскулярных заболеваний [7, 12].

В последнее десятилетие сформировалось новое направление фармакологической коррекции тромбоцитарного гемостаза основанное на регуляции многогранных свойств тромбоцитов [1, 10, 11]. Наиболее часто в терапевтической практике применяется ацетилсалициловая кислота (АСК), механизм действия которой основывается на необратимом блокировании циклооксигеназы, участвующей в синтезе тромбоксана А2. Однако нерешенным и спорным остаются вопросы определения истинного лечебного, либо профилактического её действия. Развитие «ишемических событий» на фоне приема АСК, позволяет говорить о наличии клинической резистентности к данному препарату и необходимости проведения рациональной антиагрегантной терапии [14–16].

Целью работы явилось изучение гемостаза и липидов крови у больных с хронической сосудистой мозговой недостаточностью и установление гемостатических факторов, определяющих пониженную чувствительность к антиагрегантной терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 124 пациента с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) в возрасте от 45 до 82 лет (средний возраст 63,5±18,4 лет). Основными этиологическими факторами заболевания являлись атеросклероз (23%) и гипертоническая болезнь (10%), а также их сочетание (66,9%). 37 пациентов перенесли инфаркт миокарда (29,8%); 45 больных (36,9%) страдали ишемической болезнью сердца; 25 (20,1%) — сахарным диабетом; 45 (36,2%) — варикозной болезнью нижних конечностей. У 23 пациентов (18,5%) имел место метаболический синдром. 73 пациента находились на антиагрегантной терапии (принимали АСК в дозе 100 мг в день), 51 больному не назначались антитромбоцитарные препараты. С 1 стадией ДЭ под наблюдением находилось 36, со 2 стадией ДЭ — 46 и с 3 стадией — 42 пациентов.

Методы исследования включали оценку тромбоцитарного гемостаз по количеству, дискоидности тромбоцитов, спонтанной (САТ) и индуцированной их агрегации (ИАТ) на адреналин, АДФ, ристоцетин при помощи лазерного анализатора «*Biola*» *(Россия)* [3, 4]. В работе использовались наборы фирмы «*РЕНАМ*». В комплекс исследования плазменно-коагуляционного гемостаза входили следующие методы: определение активированного частичного тромбопластинового времени (РТТ), протромбинового времен (РТ), измерение тромбинового времени (ТТ), концентрации фибриногена (ФГ), активности антитромбина III (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 [9]. Полученные при исследовании показатели гемостаза и липидов крови сравнивались с аналогичными данными больных контрольной группы, куда были включены пациенты сходного возраста, не имеющие признаки хронической сосудистой мозговой недостаточности.

Статистическая обработка полученных данных проводился на IBM-совместимом компьютере с помощью пакета программ «*SPSS for Windows*» фирмы «*SPSS*» *(1999)* и «*STATISTICA*» фирмы «*StatSoft*» *(1999)*.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На 1 стадии ДЭ у 16 пациентов, не принимающих антитромбоцитарную терапию, в половине случаев имел место умеренно выраженный гиперкоагуляционный синдром с незначительной гиперфибриногенемией (4,8±1,5 г/л). В 10-18% случаях определялся дефицит ПС (64,2±4,8%) и АТ III (54,2±2,8%). Регистрируемая нормокоагуляции и гипокоагуляции (12,5%) при начальных формах хронической сосудистой мозговой недостаточностью, вероятно, связана с компенсаторной реакцией компонентов сложной системы гемостаза и направлена на поддержание необходимого для нормального кровообращения агрегантного состояния крови. У 66,6% больных определялась активация тромбоцитарного гемостаза, что проявлялось повышенной САТ (3,23±0,5%, *p<0,001*) и индуцированной их гиперактивностью (в 62,5% случаев на адреналин — 82,1±6,4%, *p<0,001*; в 80% — на АДФ –85,4%±6,5, *p<0,001* и в 87,5% — на ристоцетин — 86,5±5,6%, *p<0,001*). Регистрировалась умеренная гиперхолестеринемия (5,32±0,1 ммоль/л; *p=0,133*), которые статистически достоверно не отличались от нормальных значений контрольной группы. Среднее содержание в крови TG составило 1,4±0,8 ммоль/л. (*p=0,668*), ЛПВП — 2,86±0,14 ммоль/л (*p=0,214*), ЛПОНП — 0,53±0,1ммоль/л (*p=0,821*), ЛПНП — 1,86±0,4 ммоль/л (*p=0,357*) и коэффициент атерогенности — 0,88±0,5 ммоль/л (*p=0,231*).

Корреляционный анализ тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза на начальной стадии ДЭ показал отсутствие достоверных взаимосвязей между исследуемыми параметрами. Бивариантный анализа между показателями плазменно-тромбоцитарного гемостаза и липидами выявил сильные достоверные корреляционные связи между ХС и АТ III *(r=+0,974; p=0,0026)*, что свидетельствовало о повышении компенсаторных возможностей системы гемостаза в ответ на гиперхолестеринемию. Значимые корреляции также установлены между дискоидностью тромбоцитов и уровнем ЛПВП *(r=+0,499, p=0,015)*, что доказывало улучшение морфологических характеристик крови в ответ на возрастание в крови ЛПВП. Положительная корреляционная взаимосвязь между ЛПНП и индуцированной АДФ агрегацией *(r=+0,980, p=0,020)* свидетельствовала о влиянии ЛПНП на выделение тромбоцитами эндогенного АДФ, что приводило к увеличению их активности.

20 пациентов с 1 стадией ДЭ помимо седативной и метаболической терапии принимали АСК в дозе 100 мг в сутки. На фоне ее приема в 2/3 случаях регистрировалась нормокоагуляция, у 14,2% оп-

ределялась гипокоагуляция. Однако у 10% больных выявлялось укорочение ТТ (14,7±1,5 сек, *p<0,01*), у 25% — РТТ (20,5±1,5 сек, *p<0,001*) и у 14,2% — повышение РТ (109,8±1,2 сек, *p<0,05*). На фоне приема АСК на 25% регистрировалось больше больных с нормальным содержанием ФГ по сравнению с пациентами, не принимающих антиагрегантную терапию. Практически в два раза меньше определялось число больных с низким содержанием физиологических антикоагулянтов, а у 26,6% обследуемых выявлена достоверно высокая активность АТ III (126,2±5,2%; *p<0,001*), что, возможно, свидетельствовало о повышении компенсаторных возможностей гемостаза и объяснялось положительным влиянием антиагрегантного препарата на функцию эндотелиальных клеток. Дискоидность тромбоцитов по сравнению с пациентами, не принимавших данный препарат находилась в пределах нормы *(p<0,001)*.

На фоне АСК на 11,1% меньше определялось число больных с повышенной САТ (3,15±0,4%, *p<0,001*) и у всех пациентов подавление агрегации тромбоцитов при индукциина адреналином. Однако у 18,7% больных при одновременной индукции тромбоцитов на АДФ (82,7±5,4%, *p<0,05*), в 33,3% на ристоцетин (93,9±4,7%, *p<0,001*) регистрировался высокий процент агрегации, то есть у этих больных АСК не полностью блокировала реакцию выброса активных компонентов из тромбоцитарных гранул, что свидетельствовало о слабовыраженном антитромбоцитарном эффекте. Изменений в содержании липидов крови на фоне приема АСК у пациентов с начальной стадии ДЭ не выявлено.

Корреляционный анализ между уровнем физиологических антикоагулянтов и показателями тромбоцитарного гемостаза, выявил положительную корреляционную зависимость между формой тромбоцитов и активностью АТ III в крови *(r=+0,439; p=0,012)*, что свидетельствовало о повышении дискоидности тромбоцита при увеличении количества эндогенного антикоагулянта. Это имело место у 90% пациентов. Сравнительный бивариантный корреляционный анализ между параметрами гемостаза и липидами выявил отрицательную значимую взаимосвязь между ТТ и коэффициентом атерогенности *(r=-0,686; p=0,029)*, что подтверждало гипокоагуляционный эффект препарата.

Таким образом, включение АСК в терапию начальной стадии хронической сосудистой мозговой недостаточности в качестве базисного антиагрегантного препарата снижало внутрисосудистую агрегацию тромбоцитов и увеличивало, в большинстве случаев, активность АТ III и ПС. Число резистентных больных, тромбоциты которых были нечувствительны к АСК, в данной группе было небольшим и выявлялось, как при регистрации спонтанной, так и индуцированной агрегации, прежде всего на АДФ и ристоцетин.

На 2 стадии ДЭ под наблюдением находилось 46 пациентов. По сравнению с 1 стадией ДЭ увеличилось число больных с гиперкоагуляционным синдромом, выраженность которого была значительнее по сравнению с предыдущей стадией заболевания. Об этом свидетельствовало укорочение в 77,8% случаях времени РТТ (18,6±2,7 сек, *p<0,001*) и в 90% — ТТ (10,3±3,2 сек, *p<0,01*). У 89% больных был высокий уровень фибриногена (5,4±1,8 г/л сек, *p<0,001*). По сравнению с начальной стадией заболевания на 18% возросло число больных с низкой активностью АТ III (53,4±3,1%, *p<0,001*) и ПС (63,1±5,5%, *p<0,01*). Регистрировалось достоверное снижение дискоидности тромбоцитов (2,36±0,15 усл. ед., *p<0,05*) и повышение числа больных с умеренной тромбоцитопенией (167,2±3,2×10^9), по сравнению с начальной стадией заболевания. В 89% случаях выявлялась высокая САТ (3,7±0,2%, *p<0,01*), в 74% случае ИАТ на адреналин 67,7±3,7%, *p<0,001*) в 89% АДФ (81,5±6,1%, *p<0,0015*), в 83,4% — на ристоцетин (96,8±6,2%, *p<0,05*).

В 52% случаев на фоне умеренного повышения общего холестерина (5,7±0,14 ммоль/л, *p=0,012*) определялась статистически достоверное увеличение TG (2,9±0,2 ммоль/л, *p<0,01*), в 66% — повышение ЛПОНП (1,43±0,5, *p=0,005*).

При анализе результатов гемостаза у больных, принимающих АСК (24 наблюдений) установлено увеличение на 20% число пациентов, имеющих нормокоагуляцию, по сравнению с лицами, не принимающих АСК. При приеме АСК на 18,4% меньше регистрировалось число больных с низким содержанием эндогенных антикоагулянтов; на 30% возросла число пациентов с высокой активностью АТ III (125,1±4,8%). У 43% пациентов на фоне АСК определялось достоверное угнетение САТ (1,6±0,2%, *p=0,002*) с уменьшением радиуса тромбоцитарных агрегатов *(p<0,01)*. Нормоагрегация и гипоагрегация определялась у 88% больных при тестировании тромбоцитов на адреналин (52,3±3,9%), у 72% — на АДФ (56,9±4,2%) и у 62% — на ристоцетин (59,2±3,3%). Однако достоверно увеличилось число больных с высокой индуцированной тромбоцитарной активностью по сравнению с начальной стадией ДЭ. Так у 12% больных агрегация тромбоцитов при индукции на адреналин составила 64,0±2,3% *(p<0,05)*, у 28% больных на АДФ — 85,1±3,8% *(p<0,001)*, у 38% на ристоцетин — 88,8±2,4% *(p<0,05)*. При этом регистрировалось нарушение отдельных фракций липидов. В 30% случаях определя-

лось недостоверное снижение ЛПВП (1,4±0,1ммоль/л, *p=0,175*) и повышение ЛПНП (1,81±0,7 ммоль/л, *p=0,278*); на 40% увеличилось число больных с триглицеринемией (2,8±0,1ммоль/л, *p=0,001*).

При анализе гемостатических показателей у больных с 3 стадией ДЭ, не принимающих антиагрегантную терапию (17 наблюдений), определялись резко выраженные нарушения плазменно- коагуляционного гемостаза, проявлявшиеся у всех больных значительным укорочением РТТ (17,6±1,6 сек, *p<0,05*), ТТ (9,7±2,4 сек, *p<0,01*). В 94% регистрировалась выраженная гиперфибриногенемия (6,1±0,8 г/л, *p<0,05*). Возросло число больных с низкой активностью эндогенных антикоагулянтов: в 35% случаях выявлялась низкая активность АТ III (65,2±4,4%, *p<0,05*) и в 68% — ПС (56,7±3,2%, *p<0,001*). На 25% увеличилось число больных с тромбоцитопенией (162,2±6,5х109, *p<0,01*). Достоверно возросла САТ (4,4±2,5%, *p<0,001*) по сравнению с предыдущими стадиями ДЭ. У 78% больных при индукции на адреналин, у 92,4% — при индукции на ристоцетин, у 93% — при АДФ агрегации регистрировалась высокая агрегация тромбоцитов. При прогрессировании сосудистой мозговой недостаточности среднее содержание ХС достоверно возрастало по сравнению с начальной стадией заболевания (6,6±0,17 ммоль/л; *p=0,003*). У всех пациентов определялся высокий уровень ЛПОНП (1,43±0,13 ммоль/л, *p=0,000*), регистрировалось низкое содержание ЛПВП (1,15±0,15 ммоль/л, *p=0,018*), в 75% случаях — триглицеридемия (2,9±0,13 ммоль/л, *p=0,000*), в 62% случаях — высокий коэффициент атрогенности, (4,8±0,44, *p=0,000*).

Типирование гиперлипидемии по Фредриксону показало, что у больных с ДЭ чаще регистрируется дислипидемия IIA и IV типов, встречающаяся в 54,1 и 20,8% случаях соответственно. IIБ тип, сопровождающийся повышением всех атерогенных фракций липидного спектра, регистрировался у 12,5% больных. I и III типы выявлялись реже — в 8,3 и 4,1% случаях соответственно.

При проведении корреляционного анализа на поздней стадии ДЭ между параметрами гемостаза установлены, не определяемые на начальной стадии заболевания, значимые взаимосвязи, а именно между РТТ и ТТ *(r=+0,505; p=0,002)*, РТ и ФГ *(r=+0,542; p=0,001)*, РТТ и РТ *(r=-0,630; p=0,000)*, РТТ и ФГ *(r=-0,370; p=0,016)*, ТТ и ФГ *(r=-0,428, p=0,009)*, то есть при увеличении количества острофазного белка в крови происходило возрастание коагуляционных параметров крови, в частности ТТ, характеризующее скорость превращения фибриногена в фибрин и зависящее от содержание фибриногена и ингибиторов, блокирующих действие тромбина. На поздней стадии заболевания также определялись отрицательные корреляции между ПС, АТ III и САТ (соответственно *r=-0,391; p=0,035* и *r=-0,504; p=0,006*), что свидетельствовало о повышении количества активирующих тромбоцитов и увеличении их функциональной активности при возникающем дефиците физиологических антикоагулянтов. Усиление гиперкоагуляционного потенциала крови сопровождалось значительной гиперактивацией тромбоцитарного гемостаза, интенсивность которого нарастала к 3 стадии ДЭ. При прогрессировании хронической сосудистой мозговой недостаточности достоверно возрастало процентное число больных с тромбоцитопенией (с 18 до 47%). Наиболее информативным маркером активации тромбоцитарного гемостаза являлась высокая САТ. В условиях физиологической нормы регистрировалась низкая не индуцированная активация тромбоцитов, составляющая не более 2%. На 3 стадии ДЭ высокая САТ установлена у всех больных. Корреляционный анализ показал наличие значимых корреляционных связей между ФГ и САТ *(r=+0,572; p=0,000)*. Нарастание САТ сопровождалось возрастанием чувствительности тромбоцитов прежде всего к таким агонистам как ристоцетин, АДФ и тромбин, что приводило к ускоренному поступлению в плазму из компонентов внутритромбоцитарных гранул биологически активных веществ и может быть показателем высокого риска возникновения тромбоза. Установлены сильные доверительные корреляционные взаимосвязи между агрегационной активностью тромбоцитов на АДФ и ристоцетин *(r=+0,833; p=0,001)*, между увеличением в крови ФГ и высокой агрегацией тромбоцитов на ристоцетин *(r=+0,330; p=0,022)*, что являлось фактором повышенного риска развития гипервискозного синдрома, артериальных тромбозов и инфарктов органов.

На 3 стадии ДЭ констатированы сильные достоверные положительные корреляционные взаимосвязи между уровнем ХС и ТГ *(r=+0,579, p=0,003)*, ЛПОНП и ХС *(r=+0,469, p=0,021)*, ЛПОНП и ТГ *(r=+0,863, p=0,000)*. Сильные достоверные отрицательные корреляционные связи выявлены между ТГ и ЛПВП *(r=-0,431, p=0,035)*, ТГ и ЛПНП *(r=-0,731, p=0,000)*, ТГ и коэффициентом атерогенности *(r=-0,841, p=0,000)*. Определялась значимая отрицательная корреляционная взаимосвязь между ХС и АТ III *(r=-0,448, p=0,0062)*, что отражало низкую активность эндогенного антикоагулянта при высоком уровне холестерина. Значимые положительные корреляционные взаимосвязи определялись между ПС и ЛПВП *(r=+0,595, p=0,028)* и отрицательные между ПС и ЛПНП *(r=-0,371, p=0,011)*, что указывало на

то, что при депрессии физиологического антикоагулянта в крови возникает высокий атерогенного потенциала крови с обратно пропорциональной зависимостью между концентрацией антиатерогенной фракцией липопротеидов высокой плотности. Достоверные значимые взаимосвязи выявлены также между показателем ТТ и коэффициентом атерогенности *(r=-0,575, p=0,020)*, а также положительная значимая корреляционная взаимосвязь между высоким уровнем ФГ и ЛПНП *(r=+0,471, p=0,023)*.

На фоне ежедневного приема АСК в дозе 100 мг в сутки (25 наблюдений) на 30–38% меньше по сравнению с предыдущей стадией заболевания регистрировалось число пациентов с нормальными коагуляционными параметрами крови. На 32% увеличилось число больных с низкой активностью АТ III (59,1±4,5%, *p<0,001*) и на 43% — ПС (63,2±4,2%, *p<0,05*) по сравнению с пациентами, не принимающими АСК *(p<0,001)*. Морфологические параметры тромбоцитов, либо не изменялись, либо, наоборот, ухудшались. Так, у 72% больных регистрировалась тромбоцитопения и низкая дискоидностью тромбоцитов (1,28±0,9 усл. ед., *p<0,05*), что значительно нарушало реологические параметры крови, увеличивая исходно высокую её гемостатическую активность.

В 86% случаях, несмотря на прием антитромбоцитарного препарата, САТ (8,8±1,7 усл. ед., *p<0,001*) и средний радиус тромбоцитарных агрегатов достоверно превышали нормальные значения. У 29,1% больных при индукции на адреналин регистрировалась гиперагрегационная их активность, которая в среднем составила 63,7±3,7% *(p<0,05)*. Одновременно в 36,8% случаях выявлялась высокая ИАТ на АДФ (82,7±3,4%, *p<0,001*) и в 42% случаях — на ристоцетин (90,7±2,2%, *p<0,01*). В 52% случаях определялся достоверно высокий уровень ХС (6,8±0,2 ммоль/л, *p=0,017*), в 57% — недостоверно низкий уровень ЛПВП (1,2±0,1 ммоль/л, *p=0,109*) по сравнению с пациентами, не принимающих АСК. Достоверно высокая концентрация TG отмечена у 64% пациентов (3,6±0,24 ммоль/л, *p=0,000*); ЛПНП (3,8±0,1 ммоль/л, *p=0,569*) — у 78%; ЛПОНП (1,9±0,6 ммоль/л, *p=0,000*) — у 65%; коэффициент атерогенности — у 66% (4,4±0,16 ммоль/л, *p=0,000*).

Типирование гиперлипидемии по Фредриксону показало, что у больных с ДЭ, принимающих АСК регистрировался в больше половине случаев IV тип (57,3%) и IIA тип (26,3%) дислипидемий. Значительно реже встречались остальные типы дислипидемий, в частности I тип определялся в 5,2% случаях, IIБ и III типы — в 10,5% соответственно.

У 72% больных на 2 стадии и у 58% пациентов на 3 стадии ДЭ определялось положительное влияние АСК на систему гемостаза, проявлявшееся антикоагулянтным и антитромбоцитарным действием, что подтверждалось в следующем:

- Ранее установленная положительная корреляционная взаимосвязь между РТТ и ТТ в группе больных, не принимающих антитромбоцитарные препараты *(r=+0,505, p=0,002)* становилась отрицательной, коэффициент корреляции которой составил *r=-0,621 (p=0,024)*;
- На фоне антиагрегантного препарата регистрировались отрицательные корреляционные взаимосвязи между РТ и ТТ *(r=-0,563, p=0,001)*, РТ и РТТ *(r=-0,630, p=0,000)*, РТ и ФГ *(r=+0,542, p=0,001)*, которые регистрировались только у пациентов, не принимающих АСК.
- На фоне АСК терапии определялись сильные корреляционные взаимосвязи между формой тромбоцитов и уровнем ФГ *(r=-0,444, p=0,018)*, а также САТ *(r=-0,464, p=0,026)* и агрегацией тромбоцитов на адреналин *(r=-0,540, p=0,008)*, что указывало на то, что с увеличением дискоидности тромбоцитов происходило уменьшение спонтанной и индуцированной агрегации, а также снижение концентрации ФГ в крови;
- При приеме АСК значимая корреляционная взаимосвязь между САТ и уровнем ФГ уменьшилась с *r=+0,572 (p=0,000)* до *r=+0,562 (p=0,024)*.
- Не выявлено нарастание коэффициента корреляции между ЛПВП и ЛПНП *(r=-0,619; p=0,008* против *r=-0,713; p=0,000*), а также между ЛПВП и коэффициентом атерогенности (*r=-0,634; p=0,006* против *r=-0,841; p=0,000*) у лиц, находящихся на антиагрегантной терапии.
- Коэффициент корреляции между ЛПВП и ТГ повысился с *r=-0,431 (p=0,035)* до *r=-0,629 (p=0,004)*, что подтверждало благоприятное влияние АСК на липидный обмен. Определяемые ранее корреляционные связи у лиц, не принимающих антитромбоцитарную терапию между ЛПНП и ТГ *(r=-0,481; p=0,005)*, ФГ *(r=-0,475; p=0,022)* не выявлялись у больных, находящихся на АСК.

Однако у 42% больных, имеющих выраженный коагуляционный синдром, несмотря на прием антитромбоцитарного препарата, регистрировались сильные положительные корреляционные взаимосвязи между плазменно-коагуляционными и тромбоцитарными параметрами гемостаза, которые подтверждали неспособность АСК предотвращать антитромбоцитарное действие. Это проявлялось наличием:

- сильной корреляционной взаимосвязью между РТ и агрегацией тромбоцитов на адреналин *(r=+0,707, p=0,001)*;

- усилением отрицательной корреляционной взаимосвязи между САТ и активностью АТ- III с *r=-0,504 (p=0,006)* до *r=-0,558 (p=0,0047)*, что свидетельствовало о высоком коагуляционном потенциале крови, сопровождавшейся увеличением спонтанной тромбоцитарной активностью и снижением эндогенного антикоагулянта.
- пониженной чувствительности тромбоцитов к АСК в виде усиления значимой положительной корреляционной взаимосвязи между АДФ и адреналином с *r=+0,407 (p=0,006)* до *r=+0,517 (p=0,024)*, а также между АДФ и ристоцетином с *r=+0,373 (p=0,015)* до *r=+0,642 (p=0,018)*.

Таким образом, проведенный многофакторный корреляционный анализ гемостаза и липидов крови при хронической сосудистой мозговой недостаточности показал, что на начальной её стадии регистрируется активация тромбоцитарного гемостаза. На 2 и особенно на 3 стадиях заболеваний возникает гиперкоагуляционный синдром смешанного генеза, характеризующийся расстройствами как в тромбоцитарном, так и коагуляционном звеньях гемостаза, а также угнетением синтеза эндогенных антикоагулянтов. Формирование нарушений липидного спектра при ДЭ происходит преимущественно при выраженной степени внутрисосудистой интенсивности крови. Высокое содержание в крови количественных и качественных липопротеидов способствует активации тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, что может привести к ускоренному развитию атеросклероза и формированию артериальных тромбов. Снижение спонтанной и индуцированной агрегационной активности тромбоцитов прежде всего на ристоцетин и АДФ в сочетании с возрастанием содержания в крови ПС и АТ III отражают высокий антитромбоцитарный эффект АСК. Однако сохраняющаяся на фоне приема АСК активация клеточного гемостаза (высокие САТ и ИАТ), тромбоцитопения, высокое содержание в крови липопротеидов низкой плотности и гипертриглицеридемия свидетельствуют о низкой чувствительности тромбоцитов к проводимой антиагрегантной терапии и может способствовать прогрессированию внутрисосудистого тромбообразования.

При отсутствии тормозящего действия АСК на агрегацию тромбоцитов и для уменьшения САТ и ИАТ на ристоцетин и АДФ необходим переход на комбинированную, либо альтернативную антитромбоцитарную терапию. При преобладании активации плазменно-коагуляционного гемостаза у больных с ХСМН рекомендуется применение малых доз антикоагулянтов непрямого действия под контролем содержания в крови АТ III и ПС, либо введение очищенных препаратов АТ III и ПС. При сочетании дисфункции тромбоцитарного гемостаза с дислипидемиями рекомендуется для усиления антиагрегантного эффекта назначение статинов (нормализация ХС-ЛПНП) и фибратов (уменьшение уровня ТГ и увеличение ХС-ЛПВП). Их эффект связан не только с гиполипидемическим действием, но и с улучшением функции сосудистого эндотелия, торможением пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки и подавлением агрегации тромбоцитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Белоусов Д. Ю., Медников О. И. Потребность и потребление антитромбоцитарных препаратов у постинфарктных больных в РФ. // Качественная Клиническая практика. — 2003. — № 1. — с 60-70.*
2. *Верещагин Н. В., Пирадов М. А., Суслина З. А, Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики. Краткое руководство для врачей. // М. — 2002.*
3. *Габбасов З. А., Попов Е. Г., Гаврилов И. Ю. Новый высокочувствительный метод анализа агрегации тромбоцитов. // Лаб. дело. — 1989. — № 1. — с.15-18.*
4. *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.*
5. *Гусев Е. И. Проблема инсульта в России. // Ж. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2003. — вып. 9. — с. 3-7.*
6. *Гусев Е. И., Скворцова В. И., Стаховская Л. В., Киликовский В. В., Айриян Н. Ю. Эпидемиология инсульта в России. // Consilium Medicum. — 2003. — с. 5-7.*
7. *Гусев Е. И., Скворцова В. И., Платонова И. А. Терапия ишемического инсульта. // Consilium Medicum. — 2003. — с. 18–25.*
8. *Дефритас Г. Р., Богусславский Дж. Первичная профилактика инсульта. // Ж.. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2001. — № 1. — с. 7-17.*
9. *Назаренко Г. Н., Кашкун А. А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. // М. — 2000. — 540 с.*
10. *Стаховская Л. В., Скворцова В. И., Чазова И. Е. Вторичная профилактика ишемического инсульта. // Consilium Medicum. — 2003. — с. 35-38.*
11. *Суслина З. А., Танашян М. М. Антиагрегантная терапия при ишемических цереброваскулярных заболеваний. // М. — 2003. — 40 с.*
12. *Шпрах В. В. Прогнозирование развития инсульта у больных хронической ишемией головного мозга. // Ж. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2003. — вып. 9. — с. 104-105.*
13. *Boissel J. P., Chesebro J. H. // Eur. Heart J. — 1999. vol 1(suppl A). — p. 123-125.*
14. *Maalej N., Folts J. D. Increased shear stress overcomes the an-*

tithrombotic platelet inhibitory effect of aspirin in stenosed dog coronary arteries. // Circulation. — 1996. — vol. 93. — p. 1201-5.

15. *Patsouros N., Laloux P., Chatelain B, Chatelain C. Aspirin resistance as possible risk factor in stroke occurrence. // Cerebrovascular Diseases. — 2003. — vol.16, (suppl. 4). — p. 82-83.*
16. *Sanmuganathan P. S, Ghahramani P., Jackon P. R. et al. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomized trials. // Heart. — 2001. — vol. 85(3). — p. 265-271.*

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА СПОСОБОВ АНТИКОАГУЛЯЦИИ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ У БОЛЬНЫХ С АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ АОРТЫ И ЕЕ ВЕТВЕЙ.

Н. Н. Самсонова, А. Л. Мелкумян, Е. Г. Тутов

Научный Центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН

THE ESTIMATION OF ANTICOAGULATION DURING SURGERY FOR ATHEROSCLEROTIC AORTA

N. N. Samsonova, A. L. Melkoumyan, E. G. Tutov

Bakoulev Centre of Cardiovascular Surgery RAMS, Moscow

Вопросы профилактики и коррекции нарушений системы гемостаза у больных с атеросклеротическим поражением аорты и ее ветвей достаточно широко освещены в литературе [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Однако до настоящего времени целенаправленное изучение коагулореологических свойств крови у больных для выявления факторов риска развития операционных и послеоперационных осложнений и подбор обоснованной индивидуальной корригирующей терапии остается актуальным в связи с высокой частотой развития тромбогеморрагических осложнений.

Целью исследования была оценка системы гемостаза в периоперационном периоде у больных с окклюзирующими и аневризматическими поражениями аорты и ее ветвей, а также определение целесообразности использования низкомолекулярного гепарина — фраксипарина для профилактики тромбогеморрагических осложнений.

Обследовано 300 больных (278 мужчин и 22 женщины) с окклюзирующими или аневризматическими заболеваниями аорты и ее ветвей, которым производились реконструктивные сосудистые операции. Возраст больных колебался от 34 до 83 лет, в среднем 58,6±1,4 лет. 230 пациентов прооперированы по поводу окклюзирующего поражения аорты и ее ветвей, 70 пациентов по поводу аневризматического поражения брюшной аорты. В качестве дополнительных факторов риска развития тромботических осложнений в периоперационном периоде у больных являлись ишемическая болезнь сердца, клапанный порок сердца, сахарный диабет, артериальная гипертензия, онкологические заболевания в анамнезе, повышенная масса тела, курение и прочее.

Обследование больных включало общеклинические и лабораторные методы в том числе гемостазиологические и гемореологические. Исследования проводились до, во время и после операции до 10 суток. Для оценки различных методов антикоагуляции во время операции обследованы из общей группы больных 68 пациентов. Первую группу составили 33 больные, которым во время операции перед пережатием аорты (магистральной артерии) вводили 5000 ЕД стандартного гепарина (СГ), далее в течение первых двух суток после операции вводили гепарин по 2500–5000 ЕД 6 раз в день п/к. Второй группе — 35 больным во время операции перед пережатием аорты (магистральной артерии) вводили низкомолекулярный гепарин (фраксипарин) в дозе 0,3 мл или 0,6 мл в зависимости от массы тела. В послеоперационном периоде продолжали введение фраксипарина по 0,3–0,6 мл 2 раза в день подкожно до 5–7 суток, за исключением 5 больных с аневризмой брюшной аорты. Полученные результаты статистически обработаны.

Анализ лабораторных данных до операции выявил сокращение величины международного нормализованного отношения (МНО) у большинства больных с окклюзирующими заболеваниями аорты, ее ветвей за исключением окклюзирующих заболеваний ветвей дуги аорты. У больных с окклюзирующим поражением аорто-подвздошно-бедренного сегмента и бедренно-подколенного сегмента (129 пациентов) изменения были наиболее выражены — МНО составило 0,94 ± 0,03. Достоверное сокращение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) *($p<0,05$)* отмечалось у больных

с окклюзирующими заболеваниями аорты и ее ветвей, наиболее выраженное при окклюзии брюшной аорты (АЧТВ больного/ АЧТВ в норме — 0,74) и в группе больных с поражением дистального сосудистого русла. Тромбиновое время (ТВ) у большинства больных было сокращено, особенно у пациентов с окклюзией брюшной аорты. По средним показателям отношение ТВ в плазме больных к ТВ контрольной плазмы составило 0,95±0,02. У всех наблюдаемых больных имелось достоверное увеличение по сравнению с нормой уровня фибриногена в среднем до 503±12,1 мг% *(p<0,005)*, увеличение содержания продуктов деградации фибриногена (ПДФ), растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК). У 29% обследованных больных до операции отмечалось выраженное снижение активности АТIII, у 17% больных протеина С.

В послеоперационном периоде отмечается достоверный подъем уровня фибриногена по сравнению с дооперационным — в среднем до 615,8±8,1 мг% *(p<0,005)*. Показатель МНО на 4–5 сутки после операции несколько увеличивается, однако к 8-10 суткам активация тканевого пути гемостаза возрастает. Значительного удлинения АЧТВ и ТВ, несмотря на антикоагулянтную терапию в послеоперационном периоде не отмечалось.

В послеоперационном периоде происходило достоверное снижение активности АТIII, наиболее выраженное на 4–5 сутки после операции. Так у больных с поражением бедренно-подколенного сегмента активность АТIII составила 55,8±5,1%, у больных с аневризмой брюшной аорты 64,3±2,9% при N — 100%. Активность протеина С также понижалась в послеоперационном периоде на 20–25%.

Исследование агрегационной способности тромбоцитов выявило ее увеличение практически у всех больных. Средний показатель степени агрегации тромбоцитов, индуцируемой АДФ составил 72,2±1,6%, при норме 60–65%. Особенно высокая агрегация тромбоцитов была у больных с окклюзирующим поражением бедренно-подколенного сегмента — на 25% выше нормальных значений. Агрегационная активность тромбоцитов в послеоперационном периоде достоверно ниже дооперационных значений, за счет антиагрегантной терапии.

Анализ вязкости крови при различных условиях потока показал тенденцию к увеличению вязкости при низких скоростях сдвига, особенно у больных с окклюзионным поражением бедренно-подколенного сегмента до 7,6±0,03 мПа·сек (N-7,0±0,2 мПа·сек). Показатель вязкости плазмы был увеличен практически у всех обследуемых пациентов и составил — 1,92±0,03 мПа·сек (N-1,7±0,03 мПа·сек). В ближайшем послеоперационном периоде за счет снижения гематокрита, проведения антитромботической терапии у больных отмечается снижение гемореологических показателей. К 8–10 суткам после операции они возвращались к дооперационному уровню. Вязкость плазмы и в послеоперационном периоде повышена, в основном за счет высокого уровня фибриногена.

Таким образом, большинство больных, поступивших на оперативное лечение по поводу заболеваний аорты и ее ветвей, имеют факторы повышенного риска развития тромботических осложнений в связи с выраженной гиперфибриногенемией, активацией внутреннего пути свертывания, тромбинемией, снижением активности противосвертывающей системы крови. Наиболее серьезные изменения встречаются у больных с окклюзирующем поражением бедренно-подколенного сегмента и окклюзией брюшной аорты. На 4–5 сутки после операции за счет антитромботической терапии у больных отмечается некоторая нормализация МНО, АЧТВ и ТВ, уменьшается агрегация тромбоцитов. Однако увеличение уровня фибриногена, снижение активности естественных антикоагулянтов, появляющаяся к 8–10 суткам после операции тенденция к активации внешнего и внутреннего путей свертывания, изменения макро и микроциркуляции свидетельствуют об опасности возникновения тромботических осложнений в периоперационном периоде.

Для оценки эффективности различных антикоагулянтов части больных были проведены исследования во время операции.

При использовании стандартного гепарина во время операции у больных отмечалось снижение активности АТШ на 30–40% и повышение агрегации тромбоцитов на 10%, при использовании фраксипарина во время операции не происходит потребления АТШ и повышения агрегации тромбоцитов, ПВ, АЧТВ, ТВ удлиняются незначительно.

Результаты обследования группы больных, которым в операционном и послеоперационном периоде в качестве антикоагулянта применяли стандартный гепарин, представлены в **таблице 1**.

На вторые сутки после операции наблюдалось снижение активности обоих путей свертывания, что связано с антикоагулянтной терапией, однако удлинение тромбинового времени не отмечалось. Снижалась активность естественных антикоагулянтов. На 4–5 сутки после операции происходило укорочение АЧТВ на 22%, повышался уровень фибриногена на 25,2%, увеличение содержания РФМК, продолжалось снижение активности АТ III и протеина С.

Таблица 1.

Динамика показателей гемостаза после реконструктивных сосудистых операций с использованием стандартного гепарина *(M±m)*

Показатели	До операции	2 сутки п/о	4–5 сутки п/о	8–10 сутки п/о
МНО (N=1–1,2)	0,92±0,02	1,32±0,02	1,27±0,04	1,21±0,03
$АЧТ_{Вб.}/АЧТ_{Вн.}$ (N=1,0± 0,05)	0,79±0,02	1,26±0,02	0,92±0,02	0,73±0,02
$Т_{Вб.}/Т_{Вн.}$ (N=1,0±0,05)	0,87±0,02	0,95±0,03	1,0±0,04	0,78±0,02
Фибриноген (N=300±25мг%)	436,3±16,5	504,2±18,3	631,1±17,6	666,2±12,3
ПДФ (N=5,0–10,0мкг/мл)	>20,0	>15,0	>20,0	>20,0
ATIII (N=100,0±3,5%)	124,6±4,8	80,0±2,8	77,3±2,6	55,0±1,9
Протеин С (N=100,0±3,8%)	90,0±2,9	83,2±2,8	79,1±2,9	69,2±2,4

Таблица 2.

Динамика показателей гемостаза после реконструктивных сосудистых операций с использованием фраксипарина *(M±m)*

Показатели	До операции	2 сутки п/о	4–5 сутки п/о	8–10 сутки п/о
МНО (N=1–1,2)	0,96±0,02	1,35±0,02	1,36±0,02	1,27±0,01
$АЧТ_{Вб.}/АЧТ_{Вн.}$ (N=1,0± 0,05)	0,84±0,02	1,04±0,02	0,96±0,02	0,93±0,01
$Т_{Вб.}/Т_{Вн.}$ (N=1,0±0,05)	0,87±0,02	0,95±0,02	1,07±0,01	0,87±0,01
Фибриноген (N=300±25мг%)	485,5±14,2	400,3±6,7	652,0±10,2	655,2±11,6
ПДФ (N=5,0–10,0мкг/мл)	>20,0	>15,0	>20,0	>20,0
АТ III (N=100,0±3,5%)	94,2±4,4	98,1±3,6	101,4±3,7	100,5±2,5
Протеин С (N=100,0±3,5%)	85,0±3,6	90,1±1,9	87,4±3,0	85,2±3,8

К 8–10 суткам АЧТВ и ТВ было сокращено даже более чем в дооперационном периоде, возрос уровень фибриногена, отмечались низкие показатели АТ III и протеина С.

Полученные данные свидетельствовали о тромбофилическом состоянии у больных в послеоперационном периоде.

Результаты обследования второй группы больных, которым в операционном и послеоперационном периоде в качестве антикоагулянта применяли фраксипарин, представлены в **таблице 2**.

До операции мы видим у пациентов двух обследуемых групп сходные показатели МНО, АЧТВ, ТВ, фибриногена, ПДФ. Уровень активности АТ III у больных второй группы был достоверно ниже, чем у больных первой группы, активность протеина С также была ниже. На вторые сутки после операции у больных второй группы наблюдалось увеличение МНО, остальные показатели были ближе к нормальным значениям. На 4–5 сутки после операции АЧТВ, ТВ, активности АТ III в пределах нормы, возрастает уровень фибриногена. К 8–10 суткам после операции у больных сохраняется гиперфибриногенемия, что является ответом на оперативное вмешательство, сокращается ТВ, однако величина АЧТВ достоверно выше, чем у первой группы больных, активности АТ III остается в пределах нормы, активность протеина С значительно выше, чем в сравниваемой группе пациентов. Степень агрегации тромбоцитов в первой группе составил 65,2±1,2% (до операции — 68,1±2,0), во второй группе 60,1±1,4 (до операции — 73,0±1,1).

При использовании низкомолекулярного гепарина — фраксипарина не происходило потребления факторов противосвертывающей системы в отличие от ситуации с применением стандартного гепарина, введение фраксипарина обеспечивало адекватный антикоагулянтный эффект.

Из 300 наблюдаемых больных у 9 имелись тромботические осложнения. Анализ причин обсуждаемых осложнений показал возможность развития тромботических нарушений у больных, получающих как стандартный гепарин, так и фраксипарин. Однако данные клинико-лабораторного исследования свидетельствуют о том, что использование фраксипарина дает больший антитромботический эффект и меньший риск развития осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Затевахин И. И. с соавт. Реконструктивная хирургия поздней реокклюзии аорты и периферических артерий. — Москва — 1993.*
2. *Кошкин В. М. с соавт. — Анналы хиркргии. -1997. — №1, — с.39-40.*
3. *Спиридонов А. А. с соавт. //Грудная и сердечно-сосудисиая хирургия. -1999. — №4. — с.28-35*
4. *Aronson D. C. //Eur. J. Vasc. Surg. — 1989. — №3. — P. 227-232*
5. *Bernhard V. M., Towne J. B. //Complications in Vascular Surgery — QMP, St. Lowis, Missouri/ -1991. — p.172-180. 204-215.*
6. *Fligelstone L. J. et al //Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. — 1995. — № 9. — p. 277-283*

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

ВЛИЯНИЕ МАСЛА КРАПИВЫ НА ФУНКЦИЮ ГЕМОСТАЗА

М. С. Имамбаев[1], Р. С. Кузденбаева[1], В. А. Макаров[2], Г. Н. Петрухина[2], Г. Г. Белозерская[2], Л. С. Малыхина[2], Т. М. Васильева[2], Е. В. Климанова[2], Е. А. Жидков[2]

[1] Западно-Казахстанская государственная медицинская академия им. М. Оспанова, Актобе, Казахстан;
[2] Гематологический научный центр РАМН, Москва, Россия

THE EFFECT OF NETTLE OIL ON HEMOSTATIC FUNCTION

M. S. Imambaev[1], R. S. Kuzdenbaeva[1], V. A. Makarov[2], G. N. Petrukhina[2], G. G. Belozerskaya[2], L. S. Malykhina[2], T. M. Vasilieva[2], E. V. Klimanova[2], E. A. Zidkov[2]

[1] Western-Kazakhstan State Medical Academy, Aktobe, Kazakhstan; [2] laboratory of pathology and pharmacology of hemostasis National Haematological Scientific Center RAMS (Moscow, Russia)

The effects of the nettle oil on hemostatic function were studied. Oral oil administration to rabbits (1ml/kg) for five days resulted in decreasing of platelet aggregation ex vivo, increasing of platelet count and prothrombin time reduction. Similarly the nettle oil inhibited human platelet aggregation in vitro. Oil administration to rabbits did not influence on the bleeding time from liver. Napkin impregnation with the nettle oil and its subsequent heat treatment did not affect the bleeding time from liver of intact rabbits. Being administrated to rabbits the nettle oil increased hemostatic effect of gauze napkin impregnated with the nettle oil both after heat treatment and without it.

Key words: *nettle oil — platelet aggregation — platelet count — prothrombin time — bleeding time*

ВВЕДЕНИЕ

При введении масла крапивы кроликам через рот в дозе 1 мл/кг в течение 5 дней отмечено снижение агрегационной способности тромбоцитов, возрастание числа тромбоцитов, сокращение протромбинового времени. Инкубация масла крапивы с обогащенной тромбоцитами плазмой также приводила к снижению агрегационной способности тромбоцитов. Введение масла крапивы кроликам в дозе 1 мл/кг в течение 5 дней не влияло на скорость остановки кровотечения из печени. Пропитывание марлевой салфетки маслом крапивы с последующей термической обработкой и без нее также не влияло на скорость остановки кровотечения из печени интактных животных. Введение масла крапивы через рот в дозе 1 мл/кг в течение 5 дней приводило к усилению гемостатического эффекта при аппликации на рану марлевой салфетки, пропитанной маслом крапивы, как при проведении, так и при отсутствии термообработки.

Целью данного исследования явилось изучение влияния масла крапивы на систему гемостаза. Известно, что препараты крапивы издавна используются в качестве средства для остановки кровотечений различной локализации и как средство для лечения железодефицитной анемии, так как крапива содержит соли железа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В экспериментах использовали кроликов обоего пола массой 3–4 кг *(n=6)*, которым перорально в течение 5 дней вводили масло крапивы в дозе 1 мл/кг. Кровь забирали из краевой вены уха методом свободного падения капель до начала кормления (контроль), через 5 дней введения масла и спустя 5 дней после его отмены; в качестве стабилизатора применяли 3,8% раствор цитрата натрия. Для приготовления богатой тромбоцитами плазмы кровь центрифугировали в течение 10 минут при 1000 об/мин, после чего верхний слой плазмы переносили в другую пробирку, а остаток повторно центрифугировали в течение 20 минут при 3000 об/мин для получения плазмы, бедной тромбоцитами.

Были изучены АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, определены число тромбоцитов, активированное частичное тромбопластиновое время свертывания (АЧТВ), протромбиновое время свертывания (ПТВ), измерены количество фибриногена (Фг), уровень продуктов деградации фибриногена (ПДФ) и прогрессивная антитромбиновая активность.

Агрегацию тромбоцитов исследовали на агрегометре фирмы *«Chrono-Log Corporation» (США)* по методу *G. Born* [1]. С этой целью в кювету прибора помещали 450 мкл исследуемой богатой тромбоцитами плазмы. Оптическим контролем служил такой же объем плазмы, не содержащей тромбоцитов. О степени агрегации судили по максимальной величине падения оптической плотности после окончания реакции (A_{max}) по сравнению с исходной величиной. В качестве проагрегантов в работе использовали АДФ (*«Boehringer Mannheim», Австрия*) в конечной концентрации 1×10^{-5} М.

Число тромбоцитов определяли оптическим методом, предложенным *B. Wa1kowiak и соавт.* [2]. Для этого образец, стабилизированный 3,8%-ым

раствором цитрата натрия, сразу же после получения центрифугировали при 1000 об/мин в течение 10 мин. Богатую тромбоцитами плазму переносили в пластиковую пробирку, а оставшуюся кровь повторно центрифугировали при 3000 об/мин для получения бедной тромбоцитами плазмы. Образец богатой тромбоцитами плазмы разводили в 10 раз 0,01 М фосфатным буфером, содержащим 0,14 М хлорида натрия (pH=7,3) и измеряли оптическую плотность в пластиковых кюветах при длине волны 800 нм против разведенной таким же образом бедной плазмы. Исходное число тромбоцитов (контрольный опыт) было принято за 100%.

Для оценки АЧТВ были использованы наборы *НПО «Ренам», Россия*. Тест проводили на коагулометре *«Fibrintimer» («Behring», Германия)*. Протромбиновое время определяли по методу *A. J. J. Quick* [3] в модификации с использованием реактива *«Calcium Tromboplastin» («Behring», Германия)*. Концентрацию фибриногена в плазме крови измеряли по методу *A. Clauss* [4] с использованием набора *«Тех-фибриноген-тест» (ООО «Технология-Стандарт», Россия)*. Содержание ПДФ оценивали по методу *J. Hawiger и соавт.* [5] с использованием наборов *«Fibro-Tec» («Behring», Германия)*. Прогрессивную антитромбиновую активность определяли по методу *U. Abildaard и соавт.* [6].

Специальная серия экспериментов была посвящена исследованию влияния масла крапивы на агрегацию тромбоцитов человека *in vitro*. Эксперименты проводили на крови здоровых доноров *(n=3)*, которую получали путем пункции кубитальной вены и стабилизировали 3,8%-ым раствором цитрата натрия в соотношении 9:1. Приготовление богатой тромбоцитами плазмы осуществлялось по процедуре, описанной выше. Для изучения действия масла крапивы на агрегацию тромбоцитов *in vitro* был приготовлен ряд суспензий, содержащих масло крапивы и бедную тромбоцитами плазму в различных соотношениях. Эффект изучали в диапазоне конечных концентраций масла крапивы 1×10^{-6} %. При оценке активности масла крапивы 50 мкл одной из приготовленных суспензий вносили в кювету, содержащую 450 мкл богатой тромбоцитами плазмы. Полученную смесь инкубировали при 37 °С в течение 10 мин и затем измеряли тромбоцитарную агрегацию.

Эксперименты по изучению гемостатической активности масла крапивы проводили на 10 кроликах. Пять кроликов вошли в контрольную группу, остальные пять кроликов составляли группу исследования, которым в течение пяти дней вводили внутрижелудочно масло крапивы из расчета 1 мл/кг. Затем в каждой группе экспериментальных животных определяли контрольное время остановки кровотечения и исследовали гемостатическую активность при различных способах нанесения масла крапивы. Исследования осуществляли под тиопенталовым наркозом (2–4 мл 0,1% раствора внутривенно, а затем до 6–10 мл 0,1% раствора внутрибрюшинно). Выполняли лапаротомию, используя продольный разрез по белой линии живота. В рану выводили кишечник, ограничивая его салфетками, смоченными теплым физиологическим раствором, и переднюю поверхность печени. С помощью специального приспособления-ограничителя острой бритвой наносили поверхностную рану печени около 1,5 см квадратных и глубиной около 0,1 см.

Остановку развившегося капиллярно-паренхиматозного кровотечения выполняли путем: 1) равномерного нанесения масла крапивы на всю площадь раневой поверхности, 2) нанесения марлевой салфетки, смоченной маслом крапивы из расчета 1 мл масла на 1,5×1,5 $см^2$, 3) нанесением салфетки, смоченной маслом крапивы из расчета 1 мл масла на 1,5×1,5 $см^2$ и выдержанной при температуре 40 °С в течение 24 часов. В качестве контроля использовали остановку кровотечения путем плотного прижатия к раневой поверхности тампона из марлевой салфетки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В первой части работы было исследовано влияние перорального введения масла крапивы на свертывающую систему крови у кроликов. Полученные результаты приведены в **таблице 1**.

При изучении действия масла крапивы на агрегационные свойства тромбоцитов было показано достоверное ингибирование АДФ-индуцированной агрегации после перорального введения в течение 5 дней. При этом тромбоцитарная активность уменьшалась в 1,5 раза по сравнению с контролем. Через 5 дней после прекращения введения масла наблюдалась тенденция к восстановлению агрегационной способности тромбоцитов: в эксперименте не было отмечено достоверных различий между значениями агрегации в контроле и опыте. В тоже время число тромбоцитов увеличивалось как при введении масла крапивы, так и спустя 5 дней после прекращения кормления.

Ежедневное пероральное введение масла крапивы кроликам не приводило к изменению АЧТВ. Протромбиновое время укорачивалось, причем этот эффект сохранялся и через 5 дней после прекращения введения масла. Известно, что в листьях крапивы помимо витамина С, каротина, дубильных

Таблица 1.

Влияние 5-дневного перорального введения масла крапивы в дозе 1 мл/кг на некоторые параметры гемостаза у кроликов

Параметр	До введения (контроль)	После 5-дневного введения	Спустя 5 дней после окончания введения
Агрегация тромбоцитов, %	42,5±0,7	29,1±2,4*	36,9±1,3
Число тромбоцитов, %	100	117,6±1,9*	113,7±2,3*
Протромбиновое время, с	8,4±0,1	7,9±0,1*	7,8±0,1*
АЧТВ, с	16,9±0,5	18,9±1,2	17,9±0,5
Концентрация фибриногена, г/л	3,5±0,3	3,8±0,4	2,8±0,2
Концентрация ПДФ, мкг/мл	0,5±0,4	2,2±1,9	0,3±0,1
Прогрессивная антитромбиновая активность, %	84,7±12,6	87,3±4,8	90,8±11,2

*Примечание: * — достоверно по отношению к контролю (p<0,05)*

Таблица 2.

Влияние перорального введения масла крапивы в дозе 1 мл/кг на время остановки кровотечения

Группы животных	Кол-во кроликов	Время остановки кровотечения, сек
Контрольная группа	5	245,0±21,0
Группа исследования	5	256,0±24,0

Таблица 3.

Результаты сравнительных исследований гемостатической активности масла крапивы при различных способах аппликации на кроликах контрольной группы

Название вещества	Кол-во кроликов	Время остановки кровотечения, сек
Контроль	5	245,0±21,0
Масло крапивы	5	Масло смывается током крови
Салфетка, пропитанная маслом крапивы	5	220,0±19,0
Салфетка, пропитанная маслом крапивы и подвергнутая термической обработке	5	200,0±27,0

веществ и минеральных солей содержится значительное количество витамина К [7], способствующему нормальному свертыванию крови. Витамин К необходим для пострибосомального карбоксилирования терминальных остатков глутаминовой кислоты X, IX, VII и II факторов свертывания крови. Это карбоксилирование способствует присоединению ионов кальция, что необходимо для освобождения участка, связывающего фосфолипид, и активации всех зависящих от витамина К белков. Таким образом, вероятно, что введение *per os* масла крапивы, имеющего высокую концентрацию витамина К, стимулирует синтез и последующую активацию факторов как внешнего (факторы VII), внутреннего (фактор IX), так и общего (фактор X, II) путей свертывания крови [8]. Этим можно объяснить укорочение протромбинового времени.

В результате проведенного исследования не было зафиксировано достоверного изменения прогрессивной антитромбиновой активности, уровня фибриногена в плазме крови и содержания ПДФ по сравнению с контрольной группой.

Инкубирование богатой тромбоцитами плазмы с 50 мкл масла крапивы (конечная концентрация 1%) приводило к снижению АДФ-индуцированной агрегации в системе *in vitro* в 2 раза по сравнению с контролем. В меньших концентрациях масло крапивы не влияло на агрегационную способность тромбоцитов. Следует отметить, что в исследованном диапазоне концентраций масло крапивы *per se* не индуцировало тромбоцитарное взаимодействие.

Следующим этапом нашей работы явилось сравнительное изучение гемостатической активности масла крапивы у кроликов, которым вводили масло крапивы в дозе 1 мл/кг в течение 5 дней и в группе кроликов, которые масла не получали. Результаты исследований представлены в **таблице 2**.

На основе проведенных исследований можно заключить, что время остановки кровотечения практически не изменилось.

Дальнейшее изучение гемостатической активности масла крапивы мы проводили на кроликах при различных видах аппликации масла крапивы на раневую поверхность печени. Результаты исследования представлены в **таблице 3**.

Из данных **таблицы 3** видно, что масло крапивы при изученных видах аппликации на кроликах данной группы не обладает местным гемостатическим действием.

Таблица 4.

Результаты исследования влияния различных способов нанесения масла крапивы на время остановки кровотечения у кроликов группы исследования

Название вещества	Кол-во кроликов	Время остановки кровотечения, сек
Контроль	5	256,0±24,0
Масло крапивы	5	Масло смывается током крови
Салфетка, пропитанная маслом крапивы	5	150,0±14,0*
Салфетка, пропитанная маслом крапивы и подвергнутая термической обработке	5	127,0±190,*

*Примечание: * — достоверно по отношению к контролю (p<0,05)*

Учитывая вышеуказанные результаты, мы решили исследовать местную гемостатическую активность при различных вариантах нанесения масла крапивы у кроликов, которым в течение 5 дней вводили масло крапивы внутрижелудочно в дозе 1 мл/кг массы тела (группа исследования). Данные исследования представлены в **таблице 4**.

Из результатов данного исследования видно, что масло крапивы не обладает гемостатическим эффектом, так как быстро смывается током крови с раневой поверхности. Салфетка, пропитанная маслом крапивы, и салфетка, подвергнутая термообработке, обладают гемостатическим эффектом, который выражается в уменьшении времени остановки кровотечения почти в 2 раза.

Не исключено, что причина подобного эффекта может быть связана с увеличением числа тромбоцитов при введении масла крапивы и возрастанием концентрации солей железа в ране за счет его перорального введения с маслом крапивы и местной аппликации с маслом, пропитывающем салфетки. Известно, что соли железа активируют адгезивно-агрегационную реакцию тромбоцитов и снижают противотромботическую активность сосудистой стенки. Взаимодействие возросшего количества тромбоцитов с маслом крапивы, содержащим соли железа, может привести к ускорению местной агрегации и адгезии кровяных пластинок. Последнее может способствовать активации остановки капиллярно-паренхиматозного кровотечения, ибо известно, что главную роль в остановке этого вида кровотечений играет тромбоцитарный гемостаз [9].

ВЫВОДЫ

1. При введении масла крапивы кроликам через рот в дозе 1 мл/кг в течение 5 дней отмечено снижение агрегационной способности тромбоцитов, возрастание числа тромбоцитов, сокращение протромбинового времени.
2. Инкубация масла крапивы с обогащенной тромбоцитами плазмой также приводила к снижению агрегационной способности тромбоцитов.
3. Введение масла крапивы кроликам в дозе 1 мл/кг в течение 5 дней не влияло на скорость остановки кровотечения из печени.
4. Пропитывание марлевой салфетки маслом крапивы с последующей термической обработкой и без нее также не влияло на скорость остановки кровотечения из печени интактных животных.
5. Введение масла крапивы через рот в дозе 1 мл/кг в течение 5 дней приводило к усилению гемостатического эффекта при аппликации на рану марлевой салфетки, пропитанной маслом крапивы, как при проведении, так и при отсутствии термообработки.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Born G. V. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. // Nature (London). — 1962. — Vol. 194. — P. 927-929.*
2. *Walkowiak B., Michalak E., Koziolkiewicz W., Cierniewski C. W. Rapid photometric method for estimation of platelet count in blood plasma or platelet suspension. // Thromb. Res. — 1989. — Vol. 56, №. — P.763-766.*
3. *Quick A. J. J. // J. Biol. Chem.,109, LXXIII (1935)*
4. *Clauss A. Rapid physiological coagulation method in determination of fibrinogen. // Acta Haematol. — 1957. — Vol.17., №. — P. 237-241.*
5. *Hawiger J., Niewiarowski S., Gurewich V., Thomas D. P. Measurement of fibrinogen and fibrin degradation products in serum by staphylococcal clumping test. // J. Lab. Clin. Med. — 1970. — Vol. 75, №. — P. 93-108.*
6. *Abildaard U., Lie M., Odegard O. R. A simple amidolytic method for the determination of functional active antithrombin III. — Scandin. J. Clin, Lab. Invest. // 1976. — Vol. 36, №. — P.109-112.*
7. *Машковский М. Д., Лекарственные средства. В двух томах. Т. I. // М., Медицина. — 2000. — С.473.*
8. *Шиффман Ф. Дж. Патология крови. / Пер. с англ. // М.–СПб., БИНОМ. — Невский диалект — 2000. — 448 с.*
9. *Баркаган З. С., Момот А. П.., Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. // М., Ньюмед. — 2001.*

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ АКТИВНОСТЬЮ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЧАСТОТОЙ ТРОМБОЗОВ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ

Т. А. Лисицына, Т. Л. Тихонова, И. Е. Широкова, Т. М. Решетняк

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

INTERRELATION BETWEEN ACTIVITY OF DISEASE AND FREQUENCY OF THROMBOSES IN PATIENTS WITH EXANTHEMATOUS LUPUS ERHYTROMATOSUS

T. A. Lisitsina, T. L. Tikhonova, I. E. Shirokova, T. M. Reshetnyak

Institute of Rheumatology RAMS, Moscow

Известно, что у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) риск возникновения тромбоза выше, чем в популяции. По данным 21 исследования, включавших 1428 больных СКВ и волчаночно-подобными синдромами, тромботические осложнения были отмечены у 24% пациентов [1]. Иммунокомплексное воспаление, а более точно — «провоспалительные» цитокины, характерные для СКВ, могут способствовать прокоагулянтным нарушениям в системе гемостаза, приводящим к тромбозу [2, 3, 4, 5, 6]. Эти нарушения, а именно — активация свертывающих факторов, синтеза тромбина и фибрина и угнетение фибринолиза и имеют место при СКВ [1, 7, 8, 9, 10, 11]. Помимо воспаления при СКВ существуют и другие факторы риска тромбообразования, в том числе — антифосфолипидные антитела (аФЛ), мутации генов некоторых факторов свертывания крови, гипергомоцистеинемия, раннее атеросклеротическое повреждение сосудов, которые необходимо учитывать при выборе тактики лечения и анализе исходов.

Многие авторы рассматривают стойкие нарушения гемостаза при СКВ как проявления хронического синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС — синдрома). При СКВ под влиянием ряда факторов, в том числе — инфекции, травмы, хирургического вмешательства, попадания в кровь амниотической жидкости во время родов ДВС-синдром из хронического может трансформироваться в острое, угрожающее жизни состояние [4, 12, 13]. Следовательно, изучение и поиск механизмов коррекции факторов риска тромбообразования при СКВ является весьма актуальной проблемой.

Целью настоящей работы явилась оценка взаимосвязи между степенью активности СКВ и частотой венозных и артериальных тромбозов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ:

В исследование были включены 95 пациентов с СКВ, находившихся на стационарном лечении в клинике ГУ Института ревматологии РАМН. 70 из них (74%) имели признаки вторичного антифосфолипидного синдрома (АФС). Все пациенты соответствовали диагностическим критериям ACR для СКВ (1997 г) [14] и критериям *Wilson W. A. и соавт. (1999 г)* для АФС [15]. 87 пациентов (92%) имели хроническое течение СКВ. Большинство — 80 человек (84%) — составили женщины. Средний возраст на момент исследования был 38,6±12,9 лет, средняя длительность заболевания — 15,4±10,1 лет. Активность СКВ определяли по классификации *В. А. Насоновой* и с помощью шкалы SLEDAI. Средняя активность заболевания по SLEDAI в исследуемой группе составила 19,8±9,0 балла.

Всем пациентам проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование, принятое в ГУ Институт ревматологии РАМН, в том числе — коагулограмма, с определением активированного частично тромбопластинового времени (АЧТВ), тромбинового времени (ТВ), содержания растворимых комплексов фибрин-мономера (РКФМ).

Тромботические исходы верифицировались клинически с последующим подтверждением их инструментальными методами. Тромбозы конечностей диагностировались с помощью УЗ-дуплексной допплерографии, тромбоэмболии легочных сосудов — сцинтиграфии легких. Тромбозы церебральных сосудов были диагностированы невропатологом после проведения компьютерной или ядерно-магнитной томографии. Постинфарктные изменения миокарда оценивались по характерным изменениям ЭКГ.

Антикардиолипиновые антитела (IgG и IgM аКЛ) определяли иммуноферментным методом наборами кардиолипина в этаноле «*Sigma*», согласно методике, описанной ранее [16]. Исследование осуществлялось в повторностях. Полученные показатели ед ОП исследуемых образцов переводили в единицы концентраций GPL и MPL, пользуясь калибровочной кривой зависимости логарифма ОП стандарта от логарифма аКЛ концентрации. Средний уровень IgG и IgM-аКЛ в сыворотках 100 здоровых доноров составил 3,9±3,0 GPL и 7,5±4,0

Таблица 1.

Характеристика больных, вошедших в исследование

Параметры		I группа (n=59)	II группа (n=36)
Возраст на момент диагностирования заболевания (годы)	предел	31,3±10,5 (13–56)	32,0±14,8 (12–63)
Возраст на момент включения в исследование (годы)	предел	39,6±12,2 (18–68)	36,9±13,9 (15–63)
Длительность заболевания (годы)	предел	12,6±11,7 (0,3–43)	15,2±10,5 (0,5–46)
Женщины/мужчины		47/12	33/3
Диагноз на момент включения в исследование: СКВ СКВ+АФС		 5* 54*	 20 16
Активность СКВ по SLEDAI (баллы) на момент включения в исследование		20,6±9,0 (0–45)	19,5±8,4 (6–39)
Активность СКВ I степень II степень III степень		 8 26 25	 1 26* 9
Течение СКВ хроническое подострое острое		 54 3 2	 33 1 2
Индекс повреждения (SLICC/ACR DAMAGE INDEX)	предел	4,3±2,7* (0–11)	1,6±1,4 (0–4)
АФЛ–позитивные		50*	19
Число пациенток с невынашиванием беременности/ число пациенток, имевших беременность		21/21*	9/18
Число пациентов с мутациями в генах: (всего) II фактор свертывания (протромбин) V фактор свертывания (фактор Лейдена) Фермент МТГФР		 37* 2 4 31	 13 –1 12
Глюкокортикоиды Кумулятивная доза, мг/число больных Длительность приема, (месяцы)		 30557±27411*/49 95,7±87,1	 17704±1348/34 48,6±41,6

*Примечание: *p<0,05 по χ2; дозы ГК даны на момент включения в исследование.*

MPL (M±SD) соответственно. Для увеличения достоверности результатов определения аКЛ в качестве верхней границы нормы принята концентрация аКЛ, превышавшая среднее значение данного показателя у доноров на 5SD (M±SD), что составило 23 GPL для IgG-аКЛ и 26 MPL для IgM-аКЛ. Оценка результатов исследования аКЛ по уровням позитивности проводилась согласно рекомендациям Международного Комитета по стандартизации аКЛ: низко-позитивные уровни до 50 GPL или MPL, умеренно-позитивные от 50 до 80 и высоко-позитивные — уровни, превышавшие 80 GPL или MPL.

Исследование волчаночного антикоагулянта (ВА) проводилось с помощью фосфолипид-зависимых тестов свертывания крови в бедной тромбоцитами плазме мануально, все образцы исследовались в дубликате. Были использованы наборы *«Ренам»*. Тесты свертывания с ядами проводились с использованием яда гадюки Рассела *«Sigma»*. Наличие ВА определялось согласно рекомендациям комитета по стандартизации ВА [17] и *Баркагана З. С. и соавт.*[18].

Мутации в генах II и V факторов свертывания крови и 5, 10 — метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) определялись методом полимеразно-цепной реакции в Институте биоорганической химии им. Шемякина и Овчинникова в лаборатории генома человека под руководством *Л. И Патрушева*. Наличие мутации подтверждалось аллельспецифическими праймерами.

СТАТИСТИКА

Статистическую обработку результатов проводили с использованием параметрических и непараметрических методов статистической программы *«Statistica 5.5»*. При сравнении количественных значений использовался метод Манна-Уитни или Вальд-Волфовица. Различия принимались статистически значимыми при уровне *p< 0,05*. Качественные показатели сравнивались в таблице сопряженности 2×2 с помощью теста χ2 с поправкой по Йетесу. Зависимость между количественными признаками анализировалась с помощью ранговой корреляции по методу *Spearman*.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 59 из 95 пациентов (62%) на момент исследования

Таблица 2.

Встречаемость клинико-лабораторных проявлений активности СКВ у обследованных больных

Клинико-лабораторные проявления	I группа *(n=59)*	II группа *(n=36)*	*ОШ (ДИ)
Эритема-«бабочка»	21 (36%)	21 (58%)	0,61 (0,15-1,0)
Язвенный стоматит	10 (17%)	12 (33%)	0,51(0,25-1,05)
Активный нефрит	19 (32%)	7 (19%)	1,97(0,67-5,97)
Экссудативный полисерозит	5 (8%)	5 (14%)	НД
Полиартрит	19 (32%)	16 (44%)	0,59(0,23-1,52)
Поражение ЦНС	12 (20%)*	2 (6%)	4,34(0,83-30,8)
Гематологические нарушения	19 (32%)	14 (39%)	0,75(0,29-1,94)
Иммунологические нарушения	50 (85%)	31 (86%)	0,9(0,23-3,80)
АНФ	42 (71%)	29 (80%)	0,4(0,11-1,32)

*Примечание: *ОШ — отношение шансов и пределы 95% доверительного интервала, при числе больных 5 и менее использован точный метод Фишера*

были выявлены тромбозы различной локализации. В зависимости от наличия тромбозов все пациенты условно были разделены на две группы: I-я (59 больных) — с тромбозами, II-я (36 больных) — без тромбозов. Изолированные артериальные тромбозы в I группе были выявлены у 24 пациентов, венозные — у 18 и у 17 пациентов — сочетание венозных и артериальных тромбозов. Общая характеристика пациентов обеих групп представлена в **таблице 1**. Как видно из таблицы, обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, длительности и характеру течения заболевания. Среди пациентов I группы признаки вторичного АФС встречались достоверно чаще — у 91%, чем во II группе — у 44% *(p<0,05)*. Соответственно и число аФЛ-позитивных на момент обследования пациентов в I группе было статистически значимо *(p<0,05)* выше (85%), чем во II группе (53%). Активность же СКВ существенно не отличалась в обеих группах и в большинстве случаев была средней, соответствовавшей по классификации В. А. Насоновой II степени. По шкале SLEDAI также не было выявлено значимых различий между группами — среднее значение по шкале SLEDAI в I группе составило 20,6±9,0 балла и 19,5±8,4 баллов — во II группе пациентов. Кроме того, не было выявлено статистически значимой зависимости между счетом по SLEDAI и отдельными показателями коагулограммы — АЧТВ, тромбиновым временем и содержанием РКФМ. Однако, необходимо отметить наличие статистически значимой положительной корреляции между уровнем РКФМ и уровнями СОЭ, α_2-глобулинов, иммуноглобулинов класса IgG *(p<0,05)*, уровнем СРБ и γ-глобулинов *(p<0,01)*, выявленных в обеих исследуемых группах. Интересно, что индекс повреждения (SLICC/ACR DAMAGE INDEX) был достоверно выше у пациентов I группы (4,3±2,7), по сравнению со II (1,6±1,4) *(p<0,0001)*. Необходимо также отметить, что в I группе (у 63%) статистически значимо *(p<0,05)* чаще, чем во II группе (у 36% пациентов) встречались мутации в генах МТГФР, II и V факторов свертывания крови (**таблица 1**).

Встречаемость отдельных клинико-лабораторных проявлений активности СКВ была примерно одинаковой в обеих группах (**таблица 2**). Интересно, что в группе больных с тромбозами реже встречались кожно-слизистые проявления и чаще — нефрит, хотя различия были статистически не значимыми. Достоверно чаще в I по сравнению со II группой *(p<0,05)* отмечалось лишь поражение ЦНС. В обеих группах процент больных, у которых выявлялись иммунологические нарушения, позитивный АНФ, эритема-«бабочка», гематологические нарушения, активный нефрит и полиартрит был высоким. Кроме того, в I группе статистически значимо *(p<0,05)* выше была кумулятивная доза принимаемых глюкокортикоидов (ГК) и длительность их приема.

ОБСУЖДЕНИЕ

Любое воспаление, связано ли оно с инфекцией, либо является проявлением хронического аутоиммунного заболевания, такого, например, как СКВ, сопровождается нарушениями гемостаза. Эти нарушения могут варьировать от незначительных лабораторных изменений до тяжелого, угрожающего жизни, клинико-лабораторного симптомокомплекса, именуемого острым ДВС-синдромом.

В большинстве случаев у пациентов с СКВ выявляются изменения, соответствующие начальной стадии ДВС — синдрома и характеризующиеся гиперкоагуляцией и угнетением фибринолиза и естественных антикоагулянтов [1, 7, 8, 9, 10, 11]. Данное состояние в любой момент может привести к тромбозу, особенно при наличии факторов риска. К последним можно отнести активность основного заболевания, наличие аФЛ, гипергомоцистеинемию, интеркуррентную инфекцию, стресс, хирургические вмешательства, беременность, наличие мутаций в генах II и V факторов свертывания крови, а так-

же гене МТГФР, дефицит белков С, S и антитромбина III, артериальную гипертензию, курение, сахарный диабет, гиперлипидемию, кумулятивную дозу принимаемых ГК [1]. При наличии вышеперечисленных факторов риска создаются условия, усугубляющие повреждение эндотелия сосудов. Ведущая роль в повреждающем воздействии на эндотелий при СКВ принадлежит «провоспалительным» цитокинам и аутоантителам, в том числе — аФЛ (аКЛ, ВА, аПТ, аβ2 ГП1 и т.п.) и аДНК. В результате повреждения эндотелия, а также иммунокомпетентных клеток, происходит усиление экспрессии тканевого фактора (ТФ), запускающего внешний механизм активации X фактора свертывания крови; растворимых клеточных молекул адгезии (рКМА), фактора Виллебранда, тромбоксана A_2, эндотелина — 1, усиливается адгезия и агрегация тромбоцитов, а также угнетается синтез антитромбина III, тромбомодулина, белков С и S, что приводит к формированию тромба. Все эти изменения, а также угнетение системы фибринолиза в виде уменьшения активности тканевого активатора плазминогена (ТАП), увеличения активности ингибитора активатора плазминогена — 1 (ПАИ-1) отмечены при СКВ рядом исследователей [3, 7, 8, 9, 10, 11, 19].

Предполагая важную роль аутоиммунного воспаления в тромбообразовании при СКВ, ряд авторов выявили зависимость между проявлениями активности СКВ и протромботическими изменениями крови. В частности, еще в 1985г, в работе *В. А. Насоновой* и *Т. В. Сайковской* [20] показана корреляция между уровнем РКФМ и некоторыми показателями воспалительной и иммунологической активности. *S. Kiraz и соавт.* [8] выявили у пациентов с активной СКВ положительную корреляцию между уровнями аДНК и счетом по SLEDAI и уровнями фрагментов протромбина 1+2, комплекса тромбин-антитромбин и растворимым тромбомодулином. *J. Segal и соавт.* [10] отметили увеличение активности ТФ в 1,3 раза у пациентов СКВ с артритом, по сравнению с пациентами без артрита. В работе *A. Doria и соавт.* [7] выявлено снижение уровня ТАП и увеличение уровня фактора Виллебранда у пациентов СКВ по сравнению с контролем, однако статистически значимой зависимости между изменениями фибринолиза и коагуляции и активностью по ECLAM и SLAM не было отмечено. В нашей работе также не удалось выявить статистически значимой зависимости между уровнем активности по SLEDAI и отдельными показателями гиперкоагуляции и частотой тромбозов, однако, такая зависимость *($p<0,05$)* была выявлена между отдельными лабораторными проявлениями активности СКВ (СОЭ, СРБ, α_2- и γ-глобулины, иммуноглобулины класса IgG) и уровнем РКФМ. Кроме того, средний показатель активности по SLEDAI был достаточно высок как у пациентов с тромбозами, так и без тромботических осложнений (20,6±9,0 и 19,5±8,4 баллов соответственно), а в группе больных с тромбозами у большего числа больных встречалось поражение почек и ЦНС. Все это свидетельствует о том, что аутоиммунное воспаление было достаточно выражено в обеих группах.

Многие авторы ведущую роль в тромбообразовании при СКВ отводят аФЛ [8, 9, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27]. По мнению ряда исследователей аФЛ обладают свойствами «провоспалительных» цитокинов [1, 3, 4, 6]. Они способны *per se* индуцировать тромбоз путем влияния на активность различных клеток — эндотелиоцитов, моноцитов, тромбоцитов или взаимодействуя с элементами коагуляционной системы, в частности, связывая факторы свертывания Va и VIIIa и препятствуя их расщеплению активированным белком С, угнетая активность антитромбина III, белка С и S, подавляя аутоактивацию фактора XII [1]. В результате повреждения и активации эндотелиоцитов под воздействием аФЛ происходит увеличение синтеза рКМА, оксида азота (NO), ТФ, фактора Виллебранда, тромбоксана A_2, эндотелина — 1, усиливается адгезия и агрегация тромбоцитов, что приводит к формированию тромба. В нашем исследовании также выявлена статистически значимая зависимость между наличием аФЛ и частотой тромбозов. Так, в I группе больных аФЛ на момент тромбоза были выявлены у 85%, а во II группе — у 53% пациентов. Особый интерес вызывает то, что в нашей работе пациенты с тромбозами имели более высокий индекс повреждения. По мнению некоторых авторов [1] тяжесть повреждения внутренних органов, связанная с основным заболеванием и оцененная с помощью индекса повреждения (SLICC/ACR DAMAGE INDEX), является специфическим фактором риска развития атеросклероза при СКВ. Атеросклероз, как известно, предрасполагает к развитию тромбоза. В последнее время выполнено множество работ, доказывающих преобладание раннего атеросклероза у больных СКВ [1]. Целью нашей работы не было изучение распространенности клинико-инструментальных проявлений атеросклероза у исследуемых больных, однако более высокий индекс повреждения у пациентов с тромбозами может свидетельствовать о преобладании у них атеросклеротических изменений сосудов. Данное высказывание требует дальнейших исследований.

Известно также, что длительный прием высоких доз ГК также предрасполагает к развитию тромбоза

[1, 28]. В нашем исследовании у пациентов с тромбозами была выше как кумулятивная доза ГК, так и длительность их приема, что также могло повлиять на частоту тромбозов. Наша работа подтвердила также тезис о том, что наличие мутации в генах МТГФР, II и V факторов свертывания крови является дополнительным фактором риска тромбообразования при СКВ и АФС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящая работа выявила высокую распространенность тромбозов различной локализации у больных СКВ с/без АФС (у 62%), находившихся на лечении в клинике ГУ Института ревматологии. Это указывает на то, что аутоиммунное воспаление является фактором риска возникновения тромбозов. Несмотря на отсутствие значимой зависимости между степенью активности СКВ по SLEDAI и частотой тромбозов, выявлена положительная корреляция между отдельными клинико-лабораторными показателями активности СКВ и уровнем РКФМ, отражающим наличие риска тромбозов. При сопоставимом уровне активности СКВ в I и II группах большая частота тромбозов в I группе скорее связана с более высоким процентом аФЛ-позитивности, преобладанием пациентов с мутациями во II и V генах свертывания крови и гене МТГФР, более высокой кумулятивной дозой принимаемых ГК.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Насонов Е. Л. Антифосфолипидный синдром, Москва, «Литтерра», 2004.*
2. *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, 28 (Suppl. 9), S20-4 (abstract)*
3. *Levi M., de Jonge E., van der Poll T., ten Cate H. Advances in understanding of the pathogenetic pathways of disseminated intravascular coagulation result in more insight in the clinical picture and better management strategies, Semin Thromb Hemost., 2001, 27 (6), 569—575.*
4. *Levi M., Keller T. T., van Gorp E., ten Cate H. Infection and inflammation and the coagulation system, Cardiovasc Res., 2003, 60 (1), 26-39.*
5. *Toh C. H., Dennis M. Current clinical practice. DIC 2002: a review of disseminated intravascular coagulation, Hematology, 2003, 8 (2), 65-71.*
6. *van der Poll T., de Jonge E., Levi M. Regulatory role of cytokines in disseminated intravascular coagulation, Semin Thromb Hemost., 2001, 27 (6), 639-651.*
7. *Doria A., Ghirardello A., Boscaro M. et al. Fibrinolysis and coagulation abnormalities in systemic lupus erythematosus. Relationship with Raynaud's phenomenon, disease activity, inflammatory indices, anticardiolipin antibodies and corticosteroid therapy, Rheumatol Int., 1995, 14 (5), 207-211.*
8. *Kiraz S., Ertenli I., Benekli M et al. Clinical significance of hemostatic markers and thrombomodulin in systemic lupus erythematosus: evidence for a prothrombotic state, Lupus, 1999, 8 (9), 737-741.*
9. *Nojima J., Kuratsune H., Suehisa E. et al. Acquired activated protein C resistance is associated with the co-existence of antiprothrombin antibodies and lupus anticoagulant activity in patients with systemic lupus erythematosus, Br J Haematol., 2002, 118 (2), 577-583.*
10. *Segal J., Kickler T., Petri M. Tissue factor activity in patients with systemic lupus erythematosus: association with disease activity, J Rheumatol., 2000, 27 (12), 2827-2832.*
11. *Simmelink M. J., Fernandez J. A., Derksen R. H. et al. Low levels of activated protein C in patients with systemic lupus erythematosus do not relate to lupus anticoagulants but to low levels of factor II, Br J Hematol., 2002, 117 (3), 676-684.*
12. *Shimamoto Y., Suga K., Ohta A., Yamaguchi M. Risk factors the development of acute disseminated intravascular coagulation in patients with systemic lupus erythematosus, Clin Rheumatol., 1995, 14 (2), 176-179.*
13. *Taylor F. B. Jr, Kinasewitz G. T. The diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation, Curr Hematol Rep., 2002, 1 (1), 34-40.*
14. *Hochberg M. C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus., Arthritis Rheum., 1997, 40, 1725.*
15. *Wilson W. A., Gharavi A. E., Koike T., Lockshin M. D., Branch D. W., Piette J., Brey R., Derksen R., Yarris E. N., Hughes G. R. V., Triplet D. A., Khamashta M. A. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome, Arthritis Rheum., 1999, 42, 1309-1311.*
16. *Александрова Е. Н., Насонов Е. Л., Ковалев В. Ю. Количественный иммуноферментный метод определения антител к кардиолипину в сыворотке крови. Клин. Ревматология, 1995, 4, 35-39.*
17. *Exner T., Rickard K. A., Kronenberg H. Studies on phospholipids in the action of a lupus anticoagulation inhibitor, Pathology, 1975, 7, 319-328.*
18. *Баркаган З. С., Мамот А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза, Москва, 2001.*
19. *Насонов Е. Л., Баранов А. А., Шилкина Н. П. Васкулиты и васкулопатии, Ярославль, Верхняя Волга, 1999.*
20. *Насонова В. А., Сайковская Т. В. Внутрисосудистое свертывание крови и иммунокомплексное воспаление у пациентов с системной красной волчанкой, Тер. Архив, 1985, 57(7), 91-98.*
21. *Решетняк Т. М. Антифосфолипидный синдром: клиника, диагностика, вопросы патогенеза. Диссертация доктора медицинских наук, Москва, 1999.*
22. *Amoroso A., Mitterhofer A. P., Del Porto F et al. Antibodies to anionic phospholipids and anti-beta2-GPI: association with thrombosis and thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus, Hum Immunol, 2003, 64 (2), 265-273.*
23. *Liu G., Wang Z., Wang L et al. The correlation between anticardiolipin antibodies and disease activity in patients with*

systemic lupus erythematosus, Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2000, 31 (2), 223-225 (abstract).

24. *Nojima J., Kuratsune H., Suehisa E. et al. Anti-prothrombin antibodies combined with lupus anticoagulant activity is an essential risk factor for venous thromboembolism in patients with systemic lupus erythematosus, Br. J Haematol., 2001, 114 (3), 647-654.*
25. *Nojima J. Association between anti-phospholipid antibodies and thrombotic complications in systemic lupus erythematosus, Rinsho. Byori., 2003, 51 (3), 239-247 (abstract).*
26. *Pratico D., Ferro D., Iuliano L. et al. Ongoing prothrombotic state in patients with antiphospholipid antibodies: a role for increased lipid peroxidation, Blood, 1999, 93 (10), 3401-3407.*
27. *Somers E., Magder L. S., Petri M. Antiphospholipid antibodies and incidence of venous thrombosis in cohort of patients with systemic lupus erythematosus, J Rheumatol., 2002, 29 (12), 2531-2536.*
28. *Решетняк Т. М., Алекберова З. С., Котельникова Г. П. и соавт. Выживаемость и прогностические факторы риска смерти при антифосфолипидном синдроме: результаты 8-летнего наблюдения, Тер. Архив, 2003, 5, 46-61.*

МЕХАНИЗМЫ ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКОЙ КОМПЕНСАЦИИ У БОЛЬНЫХ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

С. С. Паршина, В. Ф. Киричук, Т. В. Головачева

Саратовский государственный медицинский университет

MECHANISMS OF HEMORHEOLOGICAL COMPENSATION IN PATIENTS WITH UNSTABLE ANGINA

S. S. Parshina, V. F. Kirichuk, T. V. Golovacheva

Saratov State Medical University

In our study we described and analysed one of the adaptive hemorheological mechanisms in patients with unstable angina: decrease of erytrocyte aggregation and increase of erytrocyte deformability. We analysed also dynamic changes in rheological blood indecies and clinical course of the disease in patients with different methods of treatment.

Keywords: *hemorheology — compensation — unstable angina*

ВВЕДЕНИЕ

Гемореологические механизмы при неотложных состояниях приобретают особо важное значение, поскольку именно реологические свойства эритроцитов определяют транспорт кислорода кровью в микрососудах [9]. Капиллярный кровоток значительно страдает даже при минимальном повышении вязкости крови [9], что приводит к существенному снижению оксигенации тканей. Нарушение текучести крови является важнейшим патогенетическим механизмом большинства патологических процессов [10]. Так, комплекс реологических нарушений при ишемическом инсульте может рассматриваться в качестве маркера прогрессирования заболевания и фактора риска его рецидивирования [11], вязкость плазмы является прогностическим критерием для развития дыхательной недостаточности после операций на сердце [8], высокая вязкость крови может быть маркером гипоксии тканей при неопластических процессах [14]. Деформируемость эритроцитов рассматривается как интегральный критерий не только тяжести нарушений кислородного обеспечения, но и прооксидантно-антиоксидантного состояния организма [3].

У больных ИБС нарушение реологических свойств эритроцитов наиболее выражено при остром инфаркте миокарда и нестабильной стенокардии (НС), при этом большинство авторов сообщает о повышении агрегационной способности эритроцитов и снижении их деформируемости [4, 7, 12]. Вместе с тем по современным представлениям обратимая агрегация эритроцитов при патологических состояниях может быть не только повышенной, но и сниженной [1]. Увеличение жесткости эритроцитарной мембраны приводит к снижению обратимой агрегации эритроцитов, высокий индекс деформируемости свидетельствует о достижении эритроцитами предельной деформации и дальнейшем их разрушении при нарастании сдвига [5]. Известно также, что повышенная способность эритроцитов к деформации при выраженном снижении их агрегации является важным механизмом микрореологических изменений [6].

Учитывая сведения о различных вариантах гемореологических нарушений при неотложных состояниях [1], необходимо дальнейшее изучение механизмов гемореологической компенсации у больных нестабильной стенокардией, исследование

их реализации в зависимости от метода лечения, а также анализ прогностической ценности различных реологических показателей.

Целью работы явилось сопоставление динамики реологических показателей крови с клиническим течением заболевания у пациентов с нестабильной стенокардией на госпитальном этапе и в отдаленные сроки наблюдения при использовании различных терапевтических методов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 68 пациентов с НС IIА и IIБ классов по Браунвальду [13] и 40 практически здоровых лиц. Больные с НС были разделены на 2 группы в зависимости от проводимого лечения. I группу (36 чел.) составили пациенты, получавшие только общепринятое медикаментозное лечение (аспирин, гепарин, нитраты, β-адреноблокаторы). Больные II группы (32 чел.) получали дополнительно к общепринятому лечению гомеопатические лекарственные средства с кардиотропным действием.

Оценка состояния пациентов проводилась при поступлении и выписке из стационара (через 14—16 дней), а также в отдаленные сроки — через месяц после выписки. Клинический эффект оценивался по количеству приступов стенокардии в сутки и по суточной потребности в нитроглицерине, а также оценивались частота повторных госпитализаций в течение месяца после выписки и причина повторных госпитализаций. Исследование реологических свойств крови проводилось с использованием анализатора вязкости крови АВК-01: определяли вязкость цельной крови (ВК) при скоростях сдвига 200, 100 и 20 $с^{-1}$, индекс агрегации эритроцитов (ИАЭ), индекс деформируемости эритроцитов (ИДЭ), степень доставки кислорода тканям. Оценивался также уровень фибриногена (F) *(Рутберг Р. А., 1961)*.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходный гемореологический статус у больных НС в сравнении со здоровыми лицами характеризовался следующими особенностями *(p<0,05)*: значительным повышением вязкости крови на всех скоростях сдвига, снижением агрегационной способности эритроцитов (1,15 ± 0,06 в I группе, 1,16 ± 0,07 во II группе, 1,24 ± 0,05 усл. ед. в группе здоровых), увеличением деформируемости эритроцитов (1,87 ± 0,07 в I группе, 1,82 ± 0,13 во II группе, 1,16 ± 0,05 усл. ед. в группе здоровых), повышением уровня фибриногена (4,12 ± 0,06 г/л в I группе, 4,20 ± 0,05 г/л в II группе, 2,89 ± 0,21 г/л в группе здоровых), уменьшением степени доставки кислорода тканям (3,61 ± 0,54 в I группе, 3,35 ± 0,24 во II группе, 5,43 ± 0,26 усл. ед. в группе здоровых). Исходные параметры у пациентов I и II групп между собой не отличались *(p>0,05)*.

Выявленное снижение агрегационных свойств эритроцитов у пациентов с НС может рассматриваться как механизм компенсации, направленный на увеличение кислород-транспортных возможностей крови, поскольку известно, что именно повышенная агрегация эритроцитов является одним из факторов, затрудняющих диффузию кислорода из крови в ткань [2]. Этот механизм поддерживается и повышением деформируемости эритроцитов. Вероятно, оба эти процесса участвуют в предотвращении перехода предтромботического состояния, характерного для НС, в тромбоз, знаменующий трансформацию НС в острый инфаркт миокарда. Ни у одного наблюдаемого нами пациента развития острого инфаркта миокарда на фоне НС не произошло.

Выявленные нами гемореологические нарушения (снижение агрегации эритроцитов и увеличение их деформируемости) у больных с нестабильной стенокардией не согласуются с данными других авторов, которые сообщают о повышении агрегационной способности эритроцитов и снижении их деформируемости при ишемической болезни сердца [4, 12]. Вместе с тем полученные результаты находят свое теоретическое объяснение и совпадают с единичными сообщениями о возможности снижения агрегации эритроцитов при патологических состояниях [1]. Таким образом, следует признать существование различных компенсаторных моделей поведения гемореологических показателей у больных с ишемической болезнью сердца, в частности с НС. Причины такой различной компенсации нуждаются в дальнейшем изучении. Возможно, речь идет не о разных вариантах гемореологических нарушений, а об их различных этапах, которые зависят от тяжести состояния пациентов, длительности прогрессирования стенокардии, сопутствующей патологии и т.д.

В обеих группах в результате лечения отмечалось достоверное снижение вязкости крови на скоростях сдвига 100 $с^{-1}$ и 20 $с^{-1}$ *(p< 0,05)*, однако у пациентов II группы оно было более выражено и к моменту выписки достигало более низких значений, чем у больных I группы *(p< 0,05)*. Только у пациентов II группы при скорости сдвига 20 $с^{-1}$ показатель вязкости крови при выписке не отличался от такового у здоровых лиц (7,06 ± 0,35 и 7,38 ± 0,11 мПа·с соответственно, *p>0,05*). У больных I группы вязкость крови при скорости сдвига 20 $с^{-1}$ в процессе лечения снизилась с 14,10 ± 0,50 до 12,60 ± 0,40 мПа·с *(p<0,05)*, однако данный показатель при выписке оставался существенно повышенным в сравнении с аналогичным параметром у здоровых лиц *(p< 0,05)* и у паци-

ентов II группы *(p<0,05)*. На скорости сдвига 200 $с^{-1}$ статистически достоверное снижение вязкости крови отмечено лишь у больных II группы (с 6,96 ± 0,07 до 6,36 ± 0,13 мПа*с, *p<0,05*), тогда как в I гр. данный показатель существенно не изменился *(p>0,05)*.

Изменения агрегационной способности эритроцитов носили разнонаправленный характер в зависимости от применяемой терапии: у больных I группы ИАЭ достоверно не изменялся в процессе лечения, хотя к моменту выписки исчезало его отличие от ИАЭ здоровых лиц (1,26 ± 0,05 и 1,24 ± 0,04 усл. ед. соответственно, *p>0,05*). У пациентов II группы к концу лечения ИАЭ (0,96 ± 0,12 усл. ед.) был существенно ниже в сравнении с ИАЭ как больных I гр. *(p< 0,05)*, так и здоровых лиц *(p< 0,05)*.

Исходно повышенная деформируемость эритроцитов в обеих группах однонаправленно и достоверно снижалась в процессе лечения. При выписке ИДЭ составил в I гр. 1,34 ± 0,10, во II гр. — 1,11 ± 0,09 усл. ед., *(p< 0,05)*. В сравнении с ИДЭ здоровых лиц (1,16 ± 0,05 усл. ед.) ИДЭ в I гр. оставался существенно повышенным *(p< 0,05)*, а ИДЭ во II гр. не отличался от ИДЭ здоровых *(p>0,05)*.

В обеих группах больных с НС на фоне проводимого лечения отмечалось достоверное снижение уровня фибриногена *(p< 0,05)*: в I группе с 4,12 ± 0,06 г/л до 4,0 ± 0,07 г/л, во II группе с 4,20 ± 0,05 г/л до 3,77 ± 0,06 г/л. При этом уровень фибриногена после лечения у пациентов II группы был статистически достоверно ниже, чем у больных I группы *(p< 0,05)*.

Степень доставки кислорода тканям до и после лечения у больных I гр. не изменилась (3,60 ± 0,64 и 3,30 ± 0,30 усл. ед. соответственно; *p>0,05*), оставаясь существенно ниже в сравнении с группой здоровых (5,43 ± 0,25 усл. ед., *p< 0,05*). Во II гр. степень доставки кислорода тканям достоверно повысилась с 3,34 ± 0,23 до 5,72 ± 0,37 усл. ед. *(p< 0,05)*, достигнув значения данного показателя у здоровых лиц *(p>0,05)*.

Таким образом, при нестабильной стенокардии наблюдаются различные модели поведения реологических параметров в I и II группах в результате лечения. В I гр. — снижение вязкости крови на скоростях сдвига 100 $с^{-1}$ и 20 $с^{-1}$, но не до степени нормализации, отсутствие существенной динамики агрегационных свойств эритроцитов, снижение исходно повышенной деформируемости эритроцитов с сохранением более высокого ИДЭ в сравнении с ИДЭ здоровых лиц, уменьшение содержания фибриногена, низкий уровень оксигенации тканей и отсутствие его увеличения в процессе лечения.

Во II гр. — снижение вязкости крови на всех скоростях сдвига и ее нормализация на скорости сдвига 20 $с^{-1}$ в сочетании с дальнейшим снижением агрегационных свойств эритроцитов, снижение и нормализация исходно повышенной деформируемости эритроцитов, более существенное снижение уровня фибриногена и его нормализация, а также увеличение оксигенации тканей.

Несмотря на различие в динамике гемореологических показателй, у пациентов обеих групп отмечалось улучшение и стабилизация состояния: снизилась частота болевых приступов и суточная потребность в нитроглицерине. Однако у пациентов II гр. антиангинальный эффект был выше: при выписке потребность в нитроглицерине составила у них 1,18 ± 0,28 табл./сут., а у пациентов I гр. — 2,29 ± 0,46 табл./сут. *(p<0,05)*. В течение последующего месяца наблюдения повторно в экстренном порядке в кардиологические отделения было госпитализировано 2 пациента II группы (6,8%) и 6 пациентов I группы (23,1%). При этом один из пациентов I гр. был госпитализирован по поводу острого инфаркта миокарда, остальные — с НС, среди больных II гр. не было случаев повторной госпитализации с диагнозом острого инфаркта миокарда, все пациенты были госпитализированы по поводу НС.

Таким образом, у пациентов II группы отмечается не только повышение эффективности стационарного лечения, но и более благоприятное течение заболевания в отдаленные сроки наблюдения. Полученные результаты можно связать с улучшением и нормализацией оксигенации тканей у больных II гр., восстановлением деформационных свойств эритроцитов (что также свидетельствует о существенном снижении гипоксии тканей) и сохранением такого компенсаторного механизма, как снижение агрегационной способности эритроцитов. При этом ИДЭ у больных НС может рассматриваться не только как показатель эффективности лечения (купирование нарушений кислородного обеспечения), но и в качестве прогностического критерия клинического течения заболевания в отдаленные сроки наблюдения.

Полученные нами результаты, отличаясь от известных данных, подтверждают существование различных механизмов компенсации либо различную степень напряженности адаптационных реакций у больных НС и требуют дальнейшего изучения.

ВЫВОДЫ

1. Одним из приспособительных механизмов, препятствующих декомпенсации предтромботического состояния у пациентов с НС, является снижение агрегационной способности эритроцитов и повышение их деформируемости.

2. Динамика гемореологических показателей в процессе лечения и клиническое течение заболевания у больных с НС существенно зависят от применяемых терапевтических схем. При исходном снижении агрегационной способности эритроцитов и повышении их деформируемости оптимальным является включение в общепринятую терапию гомеопатических препаратов с кардиотропным механизмом действия.
3. Состояние деформационной способности эритроцитов при выписке из стационара может рассматриваться как показатель эффективности лечения и прогностический критерий клинического течения заболевания в отдаленные сроки наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Баев В. М. Прогностическое значение показателей гемореологии для динамики хронических заболе-ваний, а также их исходов у амбулаторных пациентов пожилого возраста // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2002. — №3. — С. 58-60.*
2. *Галенок В. А., Гостинская Е. В., Диккер В. Е. Гемореология при нарушениях углеводного обмена. — Новосибирск: Наука. — 1987.*
3. *Зинчук В. В., Мальцев А. Н. Значение деформируемости эритроцитов при окислительном стрессе // Международн. конфер. по гемореологии, Ярославль. — 2001. — С. 62.*
4. *Киричук В. Ф., Воскобой И. В., Ребров А. П. Взаимосвязь антитромбогенной активности стенки сосудов и свойств крови у больных нестабильной стенокардией // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2001. — №1(15). — С. 30.*
5. *Лопухин Ю. М., Парфенов А. С., Пешков Ф. И. и др. Анализатор вязкости крови АКР-2. Определение реологических свойств крови: Метод. рекомендации./ НИИ Физ. хим. медицины. — 1996. — 15 с.*
6. *Муравьев А. В., Якусевич В. В., Зайцев Л. Г., Левин В. Н., Муравьев А. А. Механизмы изменения реологических свойств крови в норме и патологии / В сб. II Международн. конфер. «Микроциркуляция и гемореология», Ярославль. — 1999. — С. 9 — 11.*
7. *Паршина С. С., Головачева Т. В., Субботина Н. В., Киричук В. Ф. Лопатина Н. А., Афанасьева Т. Н. Реактивность эндотелия сосудистой стенки и реологические свойства крови у больных нестабильной стенокардией при лечении ЭМИ ММД // Миллиметровые волны в медицине и биологии: Материалы XIII Российского симпоз. с междунар. участием. — М., 2003. — С. 47-50.*
8. *Ройтман Е. В. Вязкость плазмы — ранний прогностический признак развития дыхательной недостаточности у больных, оперированных с применением искусственного кровообращения // «Реологические исследования в медицине», вып. 1, РНЦХ РАМН. — 1997. — С. 104-105.*
9. *Ройтман Е. В., Фирсов Н. Н., Дементьева М. Г. и др. Термины, понятия и подходы к исследованиям реологии крови в клинике // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2000. — №3(3). — С. 5-12.*
10. *Ройтман Е. В. Клиническая гемореология // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2003. — №3. — С. 13-27.*
11. *Ташанян М. М. Ишемические инсульты и основные характеристики гемореологии, гемостаза и фибринолиза // Автореф. дисс… докт. мед. наук. — М., — 1997. — 46 с.*
12. *Фирсов Н. Н. Реологические свойства крови и патология сердечно-сосудистой системы // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2002. — №2(10). — С. 26.*
13. *Braunwald E., Jones R. H., Mark D. B. et al. Diagnosis and managing unstable angina // Circulation. — 1994 — Vol. 90. — № 4. — P. 613-622.*
14. *von Tempelhoff GF., Schonmann N., Heilmann L., Pollow K., Hommel G. Prognostic role of plasmaviscositi in breast cancer // Clin. Hemoreol. Microcirc. — 2002. — vol.26(1). — P.55-61.*

ПОЯВЛЕНИЕ ПРИЗНАКОВ ГЕПАРИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ГЕПАРИНОВ В КАРДИОХИРУРГИИ

Е. В. Ройтман, Н. Г. Дашкова, Т. С. Щеголькова, Ю. А. Морозов, Г. А. Рагимов, И. И. Дементьева, А. М. Исаева, Т. К. Асоскова, К. А. Бунатян, Е. В. Инвияева, Е. А. Александрова, Л. И. Винницкий

Российский Научный Центр хирургии РАМН, Москва

HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA DEVELOPMENT WHEN LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARIN USED

E. V. Roitman, N. G. Dashkova, T. S. Shegolkova, Yu. A. Morozov, A. A. Ragimov, I. I. Dementieva, A. M. Isaeva, T. K. Asoskova, K. A. Bounatyan, E. V. Inviyaeva, E. A. Alexandrova, L. I. Vinnitskiy

Russian Research Centre of Surgery RAMS, Moscow

Ключевые слова: *гепарин-индуцированная тромбоцитопения — кардиохирургия –диагностика*
Keywords: *Heparin-induced Thrombocytopenia — Cardiosurgery — Diagnostics*

ВВЕДЕНИЕ

Обширные оперативные вмешательства, включая кардиохирургические, являются фактором, обуславливающим крайне высокий риск тромбообразования. Поэтому профилактика, прежде всего тромбозов глубоких вен и тромбоэмболии легоч-

ной артерии является обязательным компонентом в терапии подобных больных. Использование для этой цели низкомолекулярных гепаринов (НМГ) показано, по мнению Комитета экспертов программы «*DecisionMatrix*™» во главе с *Samama M.*, у пациентов, имеющих даже низкий/умеренный риск тромбообразования [1].

Для кардиохирургических больных данная проблема еще более актуальна в связи с опасностью тромбообразования в сформированных сосудистых анастомозах, зонах постановки искусственных клапанов сердца и т.д. [9]. Именно этим объясняется все более широкое применение НМГ в сердечно-сосудистой хирургии. Тем не менее, сравнительно высокая частота тромботических осложнений, достигающая, по данным разных авторов, 3–6%, сохраняет актуальность исследований в этой области.

Одним из факторов риска развития тромбозов является гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) [5–7]. В настоящее время сам термин и его концепция подвергается пересмотру, поскольку в «чистом» виде (гепаринотерапия — драматическое падение числа тромбоцитов — тромбозы) встречается не часто [14]. К тому же современные методы интенсивной терапии нередко противодействуют собственно тромбоцитопении, но не влияют на появление антител к комплексу «гепарин-тромбоцитарный фактор 4» (ГТФ4). Поэтому на первый план выходит иммунологическая диагностика ГИТ [8, 11]

Ранее мы показали, что частота выявления антител к ГТФ4 у постинфарктных больных, которым было выполнена операция аортокоронарного/маммарокоронарного шунтирования (АКШ/МКШ), достигает почти 25%, если для тромбопрофилактики в послеоперационном периоде используется нефракционированный гепарин (НФГ) [3]. Эта частота оказалась выше, чем принято считать [13]. Поэтому закономерный интерес вызывает выявление признаков ГИТ при использовании НМГ, к известным преимуществам которых перед НФГ относится меньшая частота развития ГИТ [10, 12].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 35 пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда и поступивших для хирургического лечения в РНЦХ РАМН. Всем больным была выполнена операция АКШ/МКШ в условиях искусственного кровообращения (ИК). Для создания требуемого уровня гипокоагуляции во время ИК пациентам вводили гепарин из расчета 3 мг/кг веса. Для профилактики тромбообразования НМГ назначали с 1-го дня после операции в виде подкожных инъекций 1–2 раза в сутки. Суточная доза рассчитывалась как 100 МЕ/кг веса тела, длительность применения НМГ составила 6–8 суток.

Наличие антител к комплексу ГТФ4 определяли, используя гелевые карты «*ID-Card*» «*Heparin/PF-4 antibody test*» («*DiaMed*», *Швейцария*). Принцип метода основан на агглютинации комплекса ГТФ4, связанного с окрашенными частицами полистирола высокой плотности и специфическими антителами в исследуемой сыворотке.

Коагуляционный статус характеризовали клоттинговыми тестами: время активированного свертывания (ВАС, сек), время свертывания цельной крови по Ли-Уайту (ВСК, сек), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ, сек), протромбиновое время по Квику (МНО, усл. ед), тромбиновое время (ТВ, сек), концентрация фибриногена (Фг, г/л) по общепринятым методикам [4] на коагулометре «*CD-4*» («*DiaMed*», *Швейцария*), количество тромбоцитов (тыс/мкл) и их агрегационная способность (%) в ответ на индукторы АДФ (опосредуемая через Фг и отражающая экспрессию гликопротеина GP IIα/IIIβ), коллаген (связана с гликопротеином GP Iα/IIα и выбросом биологически активных веществ из α-гранул и отражающая реакцию адгезии тромбоцитов) и ристомицин (зависит от адгезии тромбоцитов к фактору Виллебранда за счет экспрессии гликопротеина GP Iβ/IX и выброса содержимого тромбоцитарных гранул) — на агрегометре «*Solar 2110*» («*Solar*», *Белоруссия*), титр иммуноглобулинов (IG) G, M и A — методом радиальной иммунодиффузии.

Исследования были проведены на дооперационном этапе, на 1 и 6-8 сутки после хирургического вмешательства.

Данные представлены как «Медиана; σ». Взаимосвязь показателей определялась непараметрическими методами корреляционного анализа при уровне значимости α=0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клинических признаков развития ГИТ ни у одного больного выявлено не было. Однако исследование динамики наличия и появления антител к комплексу ГТФ4 выявило неоднородность обследованных больных, что позволило разделить обследованных больных на 4 группы **(табл.1)**.

Выделенные группы обладали характерными гемостазиологическими и иммунологическими особенностями на этапах обследования.

В группе А на дооперационном этапе отмечены усиленная реакция тромбоцитов в ответ на стимуляцию агрегации ристоцетином и повышенное со-

Таблица 1.

Разделение пациентов по наличию антител к комплексу ГТФ4

Группа	Количество больных (чел)	Динамика наличия/появления антител к комплексу ГТФ4
A	6 (17%)	До операции.....антител не выявлено 1 сутки после операции .....антител не выявлено 6–8 сутки после операции.....антитела выявляются
B	10 (28,5%)	До операции.....антител не выявлено 1 сутки после операции .....антитела выявляются 6–8 сутки после операции.....антитела выявляются
C	6 (17%)	До операции.....антитела выявляются 1 сутки после операции .....антител не выявлено 6–8 сутки после операции.....антитела выявляются
D	13 (37,5%)	До операции..... антитела выявлены 1 сутки после операции ..... антитела выявлены 6–8 сутки после операции..... антитела выявлены

держание иммуноглобулинов A и M (IgA, IgM) при нормальном титре иммуноглобулинов G (IgG). В первые сутки после операции резко нарастала концентрация Фг (>4,5 г/л), количество тромбоцитов снижалось на 30%. АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов значительно усиливалась (с 40–42 до 55–57%), однако практически исчезала коллаген-индуцированная агрегация. Одновременно титр IgG возрастал на 25%, титр IgA оставался повышенным, а содержание IgM снижалось практически в 8 раз. К 6–8 суткам после операции концентрация Фг возвращалась в диапазон нормальных значений, а количество тромбоцитов вырастало до 350–370 тыс/мкл. АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов снижалась до 35–38%, умеренно нарастала коллаген-индуцированная агрегация и, что важно, в 2 раза снижалась ристоцетин-индуцированная агрегация. Динамика титров Ig проявилась в снижении IgG до исходных (дооперационных) значений, крайне умеренном снижении IgA и превышении IgM верхней границы нормы.

Иммунная система у больных группы A оказалась достаточно толерантной к молекулам гепарина. Можно предполагать, что такие пациенты наименее подвержены риску развития ГИТ, хотя их доля невелика — 17%. Выявленная динамика показателей свидетельствует, что основное влияние на свертывание крови у данных больных оказывает выраженность и продолжительность воспалительной реакции. С этой точки зрения, смена и сочетание ответов тромбоцитарного звена гемостаза вполне соответствовала изменению активности воспалительного процесса.

В группе B исходно отмечена значительная гемоконцентрация (гематокрит 45–48%), компенсированная высокой антикоагулянтной активностью (ТВ>14,5 с) и низкими степенями АДФ- и коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов. Концентрации Ig находились в пределах нормы. После операции выявлено снижение гематокрита до 29–31%, усиление антикоагулянтной активности и выраженное уменьшение числа тромбоцитов (с 260–280 до 130–140 тыс/мкл), которое компенсировалось резким усилением всех видов агрегации (особенно в ответ на ристоцетин — более 85%), а также снижением концентрация всех Ig. Вполне очевидно, что основной причиной этих изменений явилась гемодилюция. К 6–8 суткам величина гематокрита достоверно не изменилась, однако сформировалась тенденция к гиперкоагуляции: отмечено укорочение АЧТВ и ТВ, а также гиперфибриногенемия (Фг>5,5 г/л). Повышение числа тромбоцитов оказалось незначительным (180–200 тыс/мкл), а все виды агрегаций продемонстрировали снижение. Одновременно произошло нарастание концентраций IgG, A и M, превысившее верхние границы норм для этих показателей.

Таким образом, уже на 1-е сутки после операции появились первые признаки развития выраженного воспалительного ответа, который на 6–8 сутки диагностировался уже в явном виде. Изменения в системе гемокоагуляции, отражавшие активацию ДВС крови, вполне соответствовали этому состоянию. Поэтому слабое увеличение числа циркулирующих тромбоцитов, скорее, стало результатом их «потребления» вследствие микротромбообразования. Однако нельзя исключить и того, что частичную роль в этом сыграли антитела к комплексу ГТФ4.

Группа C оказалась наиболее интересной с точки зрения динамики антител к комплексу ГТФ4. До операции главными особенностями были укороченные значения АЧТВ и ТВ, нормальное количество тромбоцитов, но практически полное отсутствие коллаген-индуцированной агрегации и, напротив, исключительно высокая ристоцетин-индуцированная агрегация тромбоцитов (85–90%), а также повышенное содержание IgG и IgM. После хирургического вмешательства отмечена тенден-

ция к нормокоагуляции, количество тромбоцитов достоверно не изменилось, выявлен рост АДФ- и коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов при одновременном уменьшении степени ристоцетин-индуцированной агрегации. Содержание IgG и A увеличилось, а IgM, напротив, снизилось почти в 1,5 раза. К 6–8 суткам усилилась активность внутреннего пути свертывания крови, с 200–220 до 300 тыс/мкл поднялось количество тромбоцитов при одновременном усилении всех видов агрегации, превысившее норму во всех случаях. Концентрация IgG практически не изменилась и осталась повышенной, но содержание IgA и IgM достоверно возросло.

Обращает на себя внимание, что для группы C характерно наличие хронической (фоновой) воспалительной реакции. «Нормализация» гемокоагуляционной активности после операции сочеталась с параллельным исчезновением антител к комплексу ГТФ4 и уменьшением содержания IgM, а протромботическая тенденция (несмотря на терапию НМГ) в более поздние сроки — с одновременным появлением антител к комплексу ГТФ4 и нарастанием концентрации IgM. На этом основании, возможно, говорить о высокой чувствительности и лабильности иммунной системы даже к молекулам НМГ.

В группе D, в которой антитела к комплексу ГТФ4, были выявлены на всех этапах наблюдения, исходно отмечалась умеренная гиперкоагуляция на фоне повышенного содержания Фг (Фг 4,1–4,4 г/л), нормальное содержание тромбоцитов (220–230 тыс/мкл) при повышенной АДФ- и ристоцетин-индуцированной агрегации этих клеток (70 и 79%, соответственно). Одновременно регистрировался увеличенный уровень IgG, а IgA и M находились в пределах нормы. После операции выявлено состояние нормокоагуляции при одновременном падении числа тромбоцитов (до 160–170 тыс/мкл) и тенденции к снижению агрегационной активности в ответ на все использованные индукторы. Содержание Ig также немного уменьшилось. На 6 — 8 сутки зарегистрирована протромботическая тенденция, характеризуемая укорочением АЧТВ и ТВ, нарастанием концентрации Фг до 5 г/л, нормализацией количества тромбоцитов при резком усилении их адгезивной способности. Параллельно выявлено синхронное нарастание содержания всех Ig.

Анализ динамики показателей в этой группе показал, что присутствие маркеров воспалительного ответа сочетается с выявлением антител к комплексу ГТФ4. Эта группа наиболее характерна с точки зрения реакции иммунной системы на НМГ (37,5% обследованных больных).

Известно, что время полураспада Ig различно и составляет для IgG — 23-30 ч, для IgA — 5,8ч и для IgM — 5,1ч [2]. На этом основании возможно уверенно утверждать, что в ответ на терапию НМГ в течение 6–8 суток после операции в группах A и C появляются антитела к комплексу ГТФ4. В группе A на фоне терапии НМГ в течение 6–8 суток антитела к комплексу гепарин-ТФ4 появлялись у 2/3 больных при уровне IgG<20,0 г/л и у 1/3 при любой концентрации других Ig. В группе C в те же сроки антитела к комплексу ГТФ4 появлялись либо у 1/3 больных, имевших сочетание нормальных уровней IgG и A с повышенным IgM, либо у 2/3 пациентов, имевших умеренно повышенные концентрации всех Ig.

В свою очередь, возможно полагать, что в группах B и D их наличие постоянно и является следствием преимущественно влияния воспалительной реакции на систему гемостаза.

В заключение, появление антител к комплексу ГТФ4 при использовании НМГ в течение 6–8 суток наблюдается примерно в 35% случаев, что выявилось при использовании гелевых карт *«ID-Card» «Heparin/PF-4 antibody test» («DiaMed», Швейцария).* Половину этих случаев составляют больные, наименее подверженные риску развития клинических признаков ГИТ за счет толерантности иммунной системы к молекулам гепарина. Вторую половину составляют пациенты, по-видимому, с высокой интенсивностью синтеза и распада Ig. Но в целом, присутствие антител к комплексу ГТФ4 обусловлено наличием воспалительной реакции, сопровождающейся увеличением синтеза эндогенного гепарина, в сочетании с терапией НМГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Автоматизированная компьютерная программа «DecisionMatrixTM» // Sanofi-Synthelabo. — 2004*
2. *Клиническая иммунология и аллергология. / под ред. Йегера Л. // М., Медицина. — 1990. — т. 1. — с. 107-140*
3. *Ройтман Е. В., Дашкова Н. Г., Щеголькова Т. С., Морозов Ю. А., Рагимов Г. А., Дементьева И. И., Исаева А. М., Атякшева А. В., Асоскова ТК., Бунатян К. А., Александрова Е. А. Признаки гепарин-индуцированной тромбоцитопении у больных после операции аортокоронарного/маммарокоронарного шунтирования. // Клин. лаб. диагн. — 2004. — in press*
4. *Ройтман Е. В., Смоляницкий А. Я. Методы исследования системы гемостаза. / В кн.: Клиническая лабораторная аналитика. Под ред. Меньшикова В. В., т. III. Частные аналитические технологии в клинической лаборатории. // М., Лабпресс. — 2000. — с. 200-250*
5. *Chong BH. Heparin induced thrombocytopenia. / In Michelson AD., ed. Platelets. 1st eds. // London., Academic Press. — 2002. — p. 571-591*

6. Chong BH. Heparin induced thrombocytopenia. // Blood Rev. — 1988. — vol. 2. — p. 108-114

7. Chong BH. Heparin induced thrombocytopenia. // Br. J. Haematol. — 1995. — vol. 89. — p. 431-439

8. Chong BH., Eisbacher M. Pathophysiology and laboratory testing of heparin induced thrombocytopenia. // Sem. In Haematol. — 1998. — vol. 35. — p. 53-58

9. Chuter TA., Pak LK., Gordon RL., Reilly LM., Messina LM. Heparin-induced thrombocytopenia and graft thrombosis following endovascular aneurysm repair. // J. Endovasc. Ther. — 2003. — vol. 10, suppl. 6. — p. 1087-1090

10. Dager WE, White RH. Low-molecular-weight heparin-induced thrombocytopenia in a child //Ann Pharmacother. — 2004. — vol. 38(2). — p.247-50

11. Kelton JG., Sheridan D., Santos A., Smith J., Steeves K., Smith C., Brown C., Murphy WG. Heparin induced thrombocytopenia: laboratory studies. // Blood. — 1998. — vol. 72. — p. 925-930

12. Leyvraz PF., Bachmann F., Hoek J., Buller HR., Postel M., Samama M., Vandenbroek MD. Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement: randomized comparison between unfractionated heparin and low molecular weight heparin. // BMJ. — 1991. — vol. 303. — p. 543-548

13. Pouplard C., May MA., Iochmann S., Amiral J., Vissac AM., Marchand M., Gruel Y. Antibodies to platelet factor 4-heparin after cardiopulmonary bypass in patients anticoagulated with unfractionated heparin or a low-molecular-weight heparin: clinical implications for heparin-induced thrombocytopenia. // Circulation. — 1999. — vol. 99. — p. 2530-3536

14. Warketin TE., Chong BH., Greinacher A. Heparin induced thrombocytopenia: towards consensus. // Thromb. Haemost. — 1998. — vol. 79. — p. 1-7

КЛИНИКО-ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

А. В. Казанцев, Е. А. Корымасов

Самарская областная клиническая больница

CLINIC-HEMOSTATIC ASPECTS OF COMPLEX TREATMENT IN PATIENTS WITH LOWER LIMBS OBLITERATING ATHEROSCLEROSIS

A. V. Kazantsev, E. A. Korymasov

Samara regional clinical hospital

Forty-nine men with lower limbs obliterating atherosclerosis (III-IV degree, indication for surgery) were examined. Activation of hemostasis was revealed. This phenomena intensified after stimulation of peripheral blood flow and persisted till discharge. Supplement of standard therapy with sulodexide limited degree of disturbances after surgery, accelerated normalization of hemostasis.

Ключевые слова: *атеросклероз артерий нижних конечностей — сулодексид*

ВВЕДЕНИЕ.

В последнее время среди больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей увеличивается удельный вес поражения подколенно-берцового сегмента [11]. Выбор хирургической тактики при хронической критической ишемии у таких пациентов является наиболее трудной задачей современной ангиохирургии [3]. Это связано с быстро прогрессирующим характером артериальной недостаточности при отсутствии возможности выполнения реконструктивно-восстановительной операции [10]. Ситуация усугубляется окклюзирующим процессом в вышележащих артериальных сегментах, наличием сопутствующих заболеваний, ограничивающих объем вмешательства [9].

В связи с этим, единственным выходом из этой ситуации является лечение, направленное на стимуляцию коллатерального кровообращения [5,7]. В последние годы для этой цели применяется реваскуляризирующая остеотрепанация [6], суть которой заключается в дозированной трепанации большеберцовой кости ишемизированной конечности на разных уровнях через биологически активные точки. Вместе с тем, приводимые результаты довольно разноречивы. Эффективность данной операции колеблется от 35–37% до 70–85% [9, 12]. Такая разница объясняется как незначительным количеством наблюдений, так и отсутствием четких критериев, определяющих целесообразность этого оперативного вмешательства [4].

Еще одной причиной неудовлетворительных результатов существующих методов стимуляции периферического кровотока является то, что атеросклеротическое поражение сосудов создает угрозу тромбообразования из-за активации системы

гемостаза. Данный процесс связан с тем, что процессы перекисного окисления липидов, вызванные местным дефицитом кислорода, сопровождаются ускорением генерации тромбина [2]. Угроза тромбообразования увеличивается и в связи с травматичностью самого оперативного вмешательства (выход тканевого тромбопластина из костно-мозгового канала).

Именно поэтому пути улучшения результатов лечения данной категории больных заключаются в коррекции гемокоагуляционных сдвигов на всех этапах комплексного лечения, включая и оперативное вмешательство.

Традиционное медикаментозное лечение периферических сосудистых расстройств базируется на использовании антикоагулянтов, дезагрегантов и спазмолитиков. Между тем, указанный лечебный комплекс не всегда оказывается неэффективным в качестве универсального метода купирования регионарного ишемического синдрома, а теория вазодилатации подвергается сомнению. В последнее время перспективы лечения связываются с новым препаратом Вессел Дуэ Ф (сулодексид), являющимся естественным гликозаминогликаном, получаемым из кишечника свиньи [8].

Целью настоящего исследования является изучение изменений системы гемостаза у больных облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей с дистальной формой поражения, а также возможность коррекции ее сулодексидом во время комплексного лечения, включающего хирургическое вмешательство.

ПАЦИЕНТЫ. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работу были включены 49 пациентов с дистальной формой облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей. У всех больных была III–IV стадия заболевания по классификации *Lerich-Fontaine (1954)* в модификации академика РАМН *А. В. Покровского (1979)*. Пациенты предъявляли жалобы на боль в покое и во время сна, не купирующуюся лекарственными препаратами. Отмечался цианоз стоп, атрофия мышц, некротические изменения (язвы) на пальцах стоп. Пульсация дистальных магистральных артерий, начиная с подколенной, отсутствовала.

Диагноз устанавливали на основании ультразвуковой допплерографии и рентгеноконтрастной ангиографии. У всех пациентов была окклюзия на бедренно-подколенном и подколенно-берцовом уровне. Реконструктивно-восстановительная операция была невозможна.

Пациенты получали стандартную кратковременную предоперационную терапию: обезболивающие препараты (трамал 2 мл 2 раза в сутки, промедол 2% 1 мл 1 раз в сутки), реополиглюкин (400 мл в сутки), никотиновую кислоту (1% раствор 10 мл, предварительно растворив в 400 мл 0,9% раствора натрия хлорида). Антикоагулянты до операции не вводили.

Оперативное вмешательство заключалось в выполнении поясничной симпатэктомии, реваскуляризирующей остеотрепанации большеберцовой кости и ампутации пальцев стопы при наличии выраженных некротических изменений.

После выполнения операции все пациенты были разделены на две группы методом простой рандомизации. Основную группу составили 25 человек, которым сразу же после операции был назначен Вессел Дуэ Ф (сулодексид) — по 600 ЛЕ (1 амп.) 2 раза в сутки, предварительно растворив в 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия, в течение 5 дней, затем пероральный прием препарата по 250 ЛЕ (1 капс.) 2 раза в день в течение 25 дней.

В группу сравнения были включены 24 пациента, которые не получали сулодексид. Сразу же после операции им назначали: гепарин по 5000 ЕД 2 раза в сутки подкожно в течение 5 дней; пентоксифиллин по 5 мл 2 раза в сутки, предварительно растворив в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида, в течение 5 дней, затем пероральный прием по 400 мг 3 раза в сутки.

Контрольную группу составили 29 пациентов мужского пола в возрасте 40-60 лет без признаков атеросклеротического поражения магистральных артерий (доноры крови).

Пробы крови брали за сутки до операции, на 2-й день после вмешательства и на 7-е сутки после операции. Наряду с общеклиническими анализами крови, проводили исследование тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, определяя содержание фибриногена, растворимых комплексов фибринмономеров, тромбоцитарных факторов ТФ3 и ТФ4, продуктов деградации фибрина (маркеров внутрисосудистого свертывания крови), активированное время рекальцификации, активированное частичное тромбопластиновое время, общую коагулирующую активность тромбоцитов, их спонтанную и АДФ-агрегацию [1].

Для обработки результатов применяли параметрические и непараметрические статистические методы (критерий t-Стьюдента, $\chi 2$). Выявленные закономерности и связи изучаемых параметров между группами и признаками считали значимыми при вероятности безошибочного прогноза P=95% и более *($p<0,05$)*.

Таблица 1.

Показатели системы гемостаза у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей

Показатель	Контроль	Группа	До операции	После операции	
				На 2-е сутки	На 7-е сутки
Тромбоциты, $\times 10^9$/л	257,1 ± 23,24	Сравнения	284,9 ± 10,80	280,2 ± 19,70	256,4 ± 21,43
		Основная		298,9 ± 15,42	321,0 ± 19,40
Общая коагулирующая активность тромбоцитов, %	79,4 ± 3,35	Сравнения	87,8 ± 2,05 (1)	99,1 ± 1,93 (2)	93,4 ± 2,1 (2,4)
		Основная		83,7 ± 1,74 (3)	72,8 ± 2,71 (2,3,4)
Спонтанная агрегация тромбоцитов, %	4,0 ± 0,15	Сравнения	4,4 ± 0,08 (1)	5,9 ± 0,15 (2)	4,8 ± 0,09 (2,4)
		Основная		4,5 ± 0,12 (3)	3,6 ± 0,05 (2,3,4)
АДФ-агрегация тромбоцитов, %	55,7 ± 1,11	Сравнения	59,8 ± 1,60 (1)	72,9 ± 0,61 (2)	66,1 ± 0,30 (2,4)
		Основная		57,3 ± 0,71 (3)	49,5 ± 0,85 (2,3,4)
Тромбоцитарный фактор ТФ3, %	83,2 ± 1,70	Сравнения	89,8 ± 2,10 (1)	98,0 ± 1,35 (2)	92,7 ± 1,40 (4)
		Основная		78,8 ± 0,92 (2,3)	75,3 ± 1,21 (2,3,4)
Тромбоцитарный фактор ТФ4, %	3,6 ± 0,08	Сравнения	3,9 ± 0,08 (1)	4,8 ± 0,03 (2)	4,3 ± 0,03 (2,4)
		Основная		3,5 ± 0,04 (2,3)	3,0 ± 0,05 (2,3,4)
Фибриноген, г/л	2,1 ± 0,05	Сравнения	2,3 ± 0,05 (1)	2,8 ± 0,10 (2)	2,6 ± 0,03 (2,4)
		Основная		2,2 ± 0,04 (3)	2,1 ± 0,04 (2,3)
Продукты деградации фибриногена, мг%	14,8 ± 0,45	Сравнения	19,8 ± 0,40 (1)	23,7 ± 1,12 (2)	19,8 ± 1,30 (4)
		Основная		14,6 ± 0,40 (2,3)	11,8 ± 0,83 (2,3,4)
Растворимые комплексы фибринмономера, мкг/мл	24,3 ± 0,48	Сравнения	27,3 ± 0,12 (1)	34,8 ± 0,75 (2)	26,9 ± 0,75 (1,2,3)
		Основная		22,4 ± 0,86 (1,2,3)	17,7 ± 1,00 (1,2,3,4)
D-димеры, нг/мл	0,23 ± 0,025	Сравнения	0,27 ± 0,017	0,45 ± 0,020 (2)	0,36 ± 0,017 (1,2,4)
		Основная		0,26 ± 0,021 (2,3)	0,23 ± 0,014 (3)

Примечание: (1) — достоверные различия по сравнению с контрольной группой, (2) — достоверные различия по сравнению с дооперационными данными, (3) — достоверные отличия основной группы от группы сравнения, (4) — достоверные отличия по сравнению с показателями на 2-е сутки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.

Результаты исследования системы гемостаза у оперированных больных представлены в **таблице 1**.

Прежде всего, следует отметить отсутствие достоверных отличий в показателях гемостаза у больных основной группы и группы сравнения.

Анализ полученных данных показал, что у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей с дистальной формой поражения при поступлении в стационар отмечены признаки активации системы гемостаза. Это проявлялось в повышении общей коагуляционной активности тромбоцитов, их спонтанной и АДФ-агрегации. Данные показатели достоверно отличались от показателей у здоровых людей. Характерным изменением было увеличение уровня маркеров внутрисосудистого свертывания крови — продуктов деградации фибрина, растворимых комплексов фибринмономеров, D-димеров, тромбоцитарных факторов ТФ3 и ТФ4.

Оперативное вмешательство, будучи экстремальным воздействием, приводило к дальнейшему усугублению гиперкоагуляции у больных группы сравнения. На 2-е сутки после операции все компоненты тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза оказались повышены гораздо в большей степени, чем до операции. Все это происходило, несмотря на назначенную антикоагулянтную и дезагрегантную терапию.

В основной группе на 2-е сутки отмечена противоположная тенденция. Общая коагулирующая активность тромбоцитов, спонтанная и АДФ-агрегация снизились по сравнению с дооперационным уровнем и даже достоверно не отличались от контрольной группы. Аналогичные изменения отмечены и в динамике маркеров внутрисосудистого свертывания крови.

На 7-е сутки в группе сравнения выраженность признаков активации тромбоцитов стала меньше под влиянием антикоагулянтной и дезагрегантной терапии. Но общая коагулирующая активность тромбоцитов, спонтанная и АДФ-агрегация все еще достоверно отличались от контрольной группы. Содержание маркеров внутрисосудистого свертывания крови снизилось, но оставалось выше контрольного.

У больных основной группы на 7-е сутки уменьшились по сравнению с контролем активность тромбоцитов и уровень маркеров внутрисосудистого свертывания крови, исключая уровень D-димеров, который сравнялся с контролем.

Содержание фибриногена в группе сравнения было повышено на всех этапах наблюдения. В ос-

новной группе оно совпадало с контролем, будучи достоверно ниже, чем в группе сравнения соответствующих этапов забора проб крови.

Проведенное исследование показало, что облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей с дистальной формой поражения сопровождается гиперкоагуляционными сдвигами. Активное участие в этом процессе тромбоцитов связано с их ролью в перекисном окислении липидов: тромбоциты являются важнейшим источником продуктов липопероксидации в крови. Ишемия и гипоксия мышц нижних конечностей, вызывая усиление перекисного окисления липидов, приводят к повышению активности тромбоцитов. Поэтому речь может идти о развитии у таких больных скрытой, или хронической формы синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Появление гиперкоагуляционного потенциала является защитной реакцией организма на операционную травму, впрочем, как и на любую другую травму. В условиях уже существующей при облитерирующем атеросклерозе гиперкоагуляции возможно развитие развернутой картины ДВС-синдрома с последующими клиническими проявлениями в виде тромбоза дистального русла, нарушения путей оттока и усугубления ишемии.

Применение сулодексида (Вессел Дуэ Ф) оказывает положительное влияние на оба звена системы гемостаза. Данный эффект возникает быстрее и носит более выраженный характер, чем применение традиционных антикоагулянтов и дезагрегантов. Аналогичный эффект гепарина был достигнут лишь к концу первой недели после операции. Кроме того, в отличие от гепарина, лечение сулодексидом было возможно более длительное время без каких-либо побочных явлений.

Нормализация системы гемостаза позволила улучшить результаты хирургического лечения по стимуляции коллатерального кровообращения. Так, среди 25 пациентов основной группы предпринятое вмешательство (реваскуляризирующая остеотрепанация с поясничной симпатэктомией) оказалось эффективным у 22 больных. У 3 человек критическая ишемия не была купирована, и больным потребовалась ампутация на уровне средней трети бедра. В группе сравнения ампутация потребовалась у 9 из 24 пациентов. Полученные результаты оказались статистически достоверными: $\chi 2=4{,}31$, $p<0{,}05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Лечение больных с дистальной формой облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей требуют обязательной коррекции существующих гемостазиологических сдвигов. Пути улучшения результатов при этом заключаются в применении сулодексида. Особенность данного препарата совершенно нового поколения состоит в том, что он быстро оказывает одновременно антитромботическое, профибринолитическое, антикоагулянтное и вазопротективное действие на уровне микрососудов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Балуда В. П., Баркаган З. С., Гольдберг Е. Д. и др. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. — Томск: ТГУ, 1980. — 313 с.*

2. *Бышевский А. Ш., Галян С. Л., Горбатиков К. В. и др. Гемостатические сдвиги при аорто-бедренном и бедренно-подколенном шунтировании у больных облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей // Хирургия. — 2004. — №10. С. 38-41.*

3. *Гавриленко А. В., Лисицкий Д. А. Прогнозирование результатов реконструктивных операций на сосудах нижних конечностей. — М.: МНПИ, 2001. — 80 с.*

4. *Гавриленко А. В., Кохан Е. П., Абрамян А. В. и др. Применение поясничной симпатэктомии в лечении облитерирующий заболеваний артерий нижних конечностей — современный взгляд на проблему // Ангиология и сосудистая хирургия.– 2004.– №3.– С.90-95.*

5. *Давыденко В. В., Мачс В. М. Стимулированный ангиогенез — новое направление в лечении при ишемических состояниях // Вестник хирургии. — 2000. — №1. — С.117-120.*

6. *Зусманович Ф. Н. Реваскуляризирующая остеотрепанация в лечении хронической критической ишемии конечностей // Хирургия. — 1999. — №4. — С. 10-12.*

7. *Каримов З. З., Бахритдинов Ф. Ш., Соатов Р. Р., Лихачева Т. А. Симпатэктомия и внутриартериальная перфузионная терапия при критической ишемии нижних конечностей // Вестник хирургии. — 1999. — №5. — С.19-21.*

8. *Коваленко В. И., Калитко И. М., Кочубей В. П. Вессел дуэ ф (сулодексид) в комплексном лечении облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей: Методическое пособие для врачей. — М., 2002. — 28 с.*

9. *Лосев Р. З., Буров Ю. А., Москаленко А. Н. и др. Хирургическое лечение больных с критической ишемией нижних конечностей атеросклеротического генеза // Вестник хирургии. — 1999. — №4. — С.42-44.*

10. *Покровский А. В., Дан В. Н., Чупин А. В. и др. Можно ли предсказать исход реконструктивной операции у больных с ишемией нижних конечностей на основании дооперационных исследований // Ангиология и сосудистая хирургия.– 2002.– №3.– С.102-109.*

11. *Савельев В. С., Кошкин В. М. Критическая ишемия нижних конечностей. — М.: Медицина, 1997. — 160 с*

12. *Шевцов В. И., Бунов В. С., Гордиевских Н. И. Влияние тунелизации на давление в полости большеберцовой кости при артериальной недостаточности в конечности // Вестник хирургии. — 1999. — №6. — С.43-46.*

ЮБИЛЕЙ

Дорогой наш Зиновий Соломонович!

Редакционная коллегия, коллектив редакции и издательства поздравляет Вас с юбилеем, желает здоровья, радостей жизни, ещё много прекрасных свершений, научных достижений Вам и Вашим ученикам.

25 апреля 2005 года исполняется 80 лет со дня рождения и 60 лет врачебной, научной и преподавательской деятельности выдающемуся ученому и врачу члену-корреспонденту РАМН, Заслуженному деятелю науки Российской Федерации, Лауреату государственной премии СССР и академических премий им. М. П. Кончаловского и И. И. Ползунова, почетного профессора Алтайского медицинского университета, директора Алтайского филиала гематологического научного центра РАМН Зиновию Соломоновичу Баркагану. Имя его широко известно как в нашей стране, так и за рубежом.

З. С. Баркаган внес значительный вклад в развитие отечественного здравоохранения, явился основоположником клинической медицины на Алтае, создал школу по диагностике и лечению гемостаза. Тысячи пациентов благодарны ему за выздоровление, а женщины за обретение счастья материнства.

З. С. Баркаган блестящий клиницист, талантливый исследователь и педагог обогатил знаниями целую плеяду врачей и ученых. Он является автором многочисленных монографий, учебников, лекций, статей, которые широко востребованы и получили мировое признание. Его научные идеи и творческие замыслы воплощаются в жизнь учениками и последователями в различных центрах и клиниках нашей страны и за ее пределами.

З. С. Баркаган доброжелательный, отзывчивый, молодой по духу человек открыт для новых идей, начинаний, дискуссий.

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

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

				ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА
	пв	место	литер	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)