Тромбоз Гемостаз Реология

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Выпускается один раз в квартал
Основан в 2000 г.

Quaterly
Founded in 2000

№ 4

Декабрь 2005 г.

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, 119992, Москва, Абрикосовский пер. 2;
Тел./факс: (495)248-0662, 8 903 144-4634, e-mail: **hemostas@aha.ru**

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

Оригинальные исследования

CONTENT

Review

Original papers

ОБЗОР

ЭНДОТЕЛИЙ (ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ, ДИСФУНКЦИЯ, СПОСОБЫ КОРРЕКЦИИ)

Л.Б. Корякина, Е.О. Андреева, Э.Э. Кузнецова, В.Г. Горохова, Т.Е. Курильская, А.А. Рунович
Научный Центр Реконструктивной и Восстановительной Хирургии ВСНЦ СО РАМН, Иркутск

ENDOTHELIUM (FUNCTIONAL FEATURES, DYSFUNCTION, METHODS OF CORRECTION)

L.B. Koryakina, E.O. Andreeva, E.E. Kuznetsova, V.G. Gorokhova, T.E. Kurilskaya, A.A. Runovich
Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery, East-Siberian Scientific Center, Siberian Department, Russian Academy of Medical Sciences, Irkutsk

The role of vascular endothelium in the development of cardiovascular pathologies (atherosclerosis, IHD, insular diabetes, arterial hypertension) is reviewed. Endothelium functions as a balanced equilibrium of regulatory substances determining the circulation system activity are described. The influence of main drug groups on endothelium function is analyzed. The prospects of medicinal correction of endothelium dysfunction are discussed.

Key words: *endothelium — functions — methods of correction.*

В последние годы внимание исследователей привлечено к изучению функций эндотелия, как в норме, так и при патологических состояниях. Эндотелию принадлежит основная роль в контроле тонуса сосудов; он обеспечивает регуляцию просвета сосудов: в зависимости от скорости кровотока и кровяного давления на сосудистую стенку, региональных, метаболических и тканевых потребностей [1, 2]. Как известно, артериальная стенка состоит из трех основных слоев: интимы, медии и адвентиции. Основным компонентом интимы служит эндотелий — единичный слой клеток, обладающих высокой метаболической и секреторной активностью. В целом организме эндотелий представляет собой орган весом 1,5–1,8 кг или непрерывный монослой эндотелиальных клеток длиной 7 км.

Эндотелий, по классическому определению гистологов, есть слой уплощенных, возникающих из мезенхимы клеток, выстилающих изнутри все древо сердечно-сосудистой системы. Он состоит примерно из одного триллиона клеток, выполняющих сложнейшие биохимические процессы, включающие синтез белков и низкомолекулярных веществ, ферменты, рецепторы и ионные каналы. Эндотелиальное «дерево» неоднородно в своей архитектуре. Эндотелий коронарных сосудов, легочный эндотелий, церебральный и др., хотя и схожи анатомически, но существенно различаются в генной и биохимической специфичности, типах рецепторов, наборе белков-предшественников, ферментов, трансмиттеров и т.д. Соответственно, патологические явления также избирательно развиваются в органных популяциях эндотелиальных и сосудистых клеток: они неодинаково чувствительны к развитию атеросклероза, ишемическим нарушениям, возникновению отека. Эти особенности оказываются значимыми при формировании эндотелиальной дисфункции сосудистых и органных патологий [1].

Эндотелий — это активный эндокринный орган, самый большой в организме, диффузно рассеянный по всем тканям. Он синтезирует субстанции, важные для регуляции свертывания крови, сосудистого тонуса и артериального давления, фильтрационной функции почек, сократительной активности сердца, метаболического обеспечения мозга. Эндотелий контролирует диффузию воды, ионов, продуктов метаболизма. Он реагирует на механическое воздействие текущей жидкости, кровяное давление и ответное напряжение, создаваемое мышечным слоем сосуда. Функции эндотелия складываются как баланс регуляторных субстанций, определяющих целостную работу системы кровообращения (**табл. 1**). Среди них выделяют: контролирующие сокращение и расслабление мышечного слоя сосудистой стенки, что определяет ее тонус; участвующие в процессах свертывания и фибринолиза, регуляции жидкого состояния крови и ее взаимодействия с сосу-

Таблица 1.

Факторы, синтезируемые в эндотелии и регулирующие его функцию

Факторы сокращения и расслабления сосудистой стенки	
Констрикторы	**Дилататоры**
Эндотелин-1 Ангиотензин-II Тромбоксан (TXA_2) Простагландин H_2	Оксид азота Эндотелин Простациклин Эндотелиновый фактор гиперполяризации (EDHF)
Факторы гемостаза и антитромбоза	
Протромбогенные	**Антитромбогенные**
Тромбоцитарный ростовый фактор (PDGF) Ингибитор активатора плазминогена (PAI-1) Фактор Виллебранда Ангиотензин IV Эндотелин-1	Оксид азота Тканевой активатор плазминогена Простациклин (PGI_2)
Факторы, влияющие на рост сосудов	
Стимуляторы	**Ингибиторы**
Эндотелин-1 Ангиотензин-II Супероксидные радикалы	Оксид азота Простациклин (PGI_2) С-натрийуретический пептид
Факторы, влияющие на воспаление	
Стимуляторы	**Ингибиторы**
Фактор некроза опухоли (TNF-alpha)	Оксид азота

дистой стенкой; контролирующие рост сосудистых клеток, их репарацию и замещение; регулирующие воспаление — реакцию на уничтожение чужеродного начала.

Среди большого набора биологически активных веществ, синтезируемых эндотелием, важнейшим является оксид азота (NO). Молекула NO очень лабильна, время ее полужизни составляет всего несколько секунд. NO служит связующим звеном между различными типами клеток, составляющими сердечно-сосудистую систему, регулирует почечный и кардиоваскулярный гомеостаз [3–5]. В физиологических условиях NO постоянно вовлечен в адаптацию сосудистой системы к повышенным метаболическим потребностям [6–8]. При патологии избыток NO увеличивает периферическую вазодилятацию, а его недостаток приводит к тяжелым заболеваниям, включая атеросклероз, артериальную гипертензию, ИБС [7, 8]. NO предотвращает адгезию и агрегацию тромбоцитов, адгезию моноцитов, влияет на структуру сосуда, защищая сосудистую стенку и предотвращая ремоделирование сосудов при различных патологических состояниях [7, 9–11].

Нормально функционирующий эндотелий непрерывно вырабатывает определенное количество NO с помощью эндотелиальной NO–синтетазы (e–NOS) из L-аргинина под каталитическим воздействием кальций/кальмодулинзависимой изоформы фермента NOS.

Известны три формы NOS, ответственных за синтез NO в различных тканях: n-NOS — нейрональная; e-NOS — эндотелиальная, участвующая в синтезе NO эндотелием и, следовательно, в регуляции сосудистого тонуса, кровотока и артериального давления. Эти две изоформы NOS считаются конститутивными, экспрессируются постоянно и в условиях физиологической нормы и при патологии. Существует еще i-NOS — индуцибельная, которая может экспрессироваться в клетках сосудистой стенки и макрофагах только при патологических состояниях (например, при воспалении). Ее синтез стимулируется некоторыми цитокинами и эндотоксинами липополисахаридной структуры. NO угнетает пролиферацию гладомышечных клеток, предотвращает агрегацию тромбоцитов, ингибирует адгезию лейкоцитов к эндотелию.

Экспериментальные данные подтверждают участие NO в регуляции артериального давления [2, 14, 15, 17, 26]. При снижении секреции и/или продукции NO в регуляцию сосудистого тонуса вступает эндотелиальный гиперполяризующий фактор. Его выделение вызывает открытие кальциевых каналов (вероятно, кальцийзависимых) в гладких мышцах, что вызывает расслабление сосудов. В отличие от NO этот фактор выделяется не постоянно, а только под воздействием некоторых стимулов: ацетилхолина, брадикинина, тромбина, гистамина, субстанции Р, АДФ, АТФ [14].

Простациклин — первый из обнаруженных вазоактивных эндотелиальных факторов — является одним из конечных продуктов метаболизма арахидоновой кислоты. Он образуется в эндотелиальных клетках, медии и адвентиции сосудов при воздействии напряжения сдвига, гипоксии и некоторых медиаторов, которые увеличивают также и синтез NO [16–18]. Простациклин синтезируется в сосудах из лабильных эндоперекисей под влиянием простациклинсинтетазы, максимальная концентрация которой определяется в интиме сосудов и резко снижается по направлению к адвентиции [14]. Простациклин активирует аденилатциклаза, следствием чего является увеличение содержания циклического АМФ. Также он

Таблица 2.

Специфичность, локализация и сопряженность эффектов ЭТ-рецепторов для реализации физиологической активности эндотелина-1

Пептид	Рецептор	Ткань	Эффект	Вторичные посредники
ЭТ-1	ЭТА $ЭТВ_2$	Гладкая мышца	Констрикция Митогенез	Фосфолипаза С Инозитол фосфат Диаглицерол
	ЭТА $ЭТВ_1$	Эндотелий	Высвобождение NO EDGF PGI_2	Фосфолипазы C, D, A_2 Аденилат-/ гуанилатциклаза

вызывает релаксацию сосудов и препятствует активации тромбоцитов. Участие простациклина в вазодилятации в норме, по-видимому, минимально, основной эффект его связан с ингибированием агрегации тромбоцитов [16]. Простациклин ослабляет адгезию тромбоцитов, ингибирует окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), блокирует миграцию моноцитов, активирует тканевой активатор плазминогена, обладает вазорелаксирующей и антиоксидантной активностью, являясь, таким образом, основным антиатеросклеротическим агентом [21, 22]. Сосудистые эффекты простагландинов связывают также и с их непосредственным действием на гладкие мышцы сосудов и модулирующим влиянием на адренергическую иннервацию. Простагландины, усиливающие адренергические влияния, вызывают сужение сосудов; ослабляющие адренергические влияния — их расширение [14].

Одним из основных контрагентов NO является эндотелин — самое мощное сосудосуживающее вещество, синтезируемое в эндотелии [19]. Образование эндотелина (ЭТ-1) происходит в эндотелиальных клетках, как на поверхности, так и внутри клеточной мембраны, а также на поверхности подлежащих гладкомышечных клеток. Эндотелины расцениваются как наиболее сильные из известных ныне соединений вазоконстрикторного действия. Кроме ЭТ-1 известны две изоформы — ЭТ-2 и ЭТ-3, отличающиеся друг от друга некоторыми вариациями аминокислотной последовательности. Идентифицированы несколько подтипов рецепторов, специфически связывающих эндотелины. ЭТА-рецептор локализован в гладкой мускулатуре сосудистых клеток, он обладает большей аффиностью по отношению к ЭТ-1 и ЭТ-2, нежели к ЭТ-3. Два подтипа ЭТВ–рецепторов различно локализованы в сосудистой системе: ЭТВ-1 обнаруживается в эндотелиальных клетках сосудов и участвует в эндотелий-зависимой вазодилятации; присутствующие в гладкой мускулатуре ЭТВ-2 рецепторы опосредуют вазоконстрикторный эффект (**табл. 2**).

Многообразие функций ЭТ-1, как модулятора тонуса сосудов, клеточного роста, пролиферации, литогенеза и рилизинга гормонов из надпочечников, связывается с различными сигнальными (трансдукторными) механизмами. ЭТ-1 активирует эффекторные системы, включая фосфолипазы С, D, A_2, аденилат- и гуанилатциклазы [1]. Эффекты эндотелинов сопряжены с высвобождением из эндотелия известных вазорелаксаторов — оксида азота, простациклина и атриального натрийуретичекого пептида [1].

Таким образом, физиологические эффекты эндотелинов сводятся к следующему: регуляция функционального состояния эндотелия, в первую очередь интимного слоя артерий и вен различных сосудистых регионов; поддержание тонуса кровеносных сосудов, а также сосудов бронхиального дерева — в этих случаях пептиды играют роль непосредственных вазоконстрикторных факторов; нейрогенная активность эндотелинов, участие в рилизинге других физиологически значимых субстанций в эндотелии; комплексный характер регуляции физиологических процессов любого уровня.

Исходя из этого следует заключить, что нарушения сбалансированного метаболизма системы эндотелинов, такие как повышенная экспрессия синтеза предшественников и рецепторов пептидов, а также высокая активность эндотелин-превращающего фермента могут стать существенными факторами развития патологических процессов [1].

Ангиотензин II (AII) является главным эффекторным пептидом ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Почти все известные эффекты РАС в крови, органах и тканях обусловлены влиянием AII на специфические рецепторы. Биологическая активность AII кратковременна, так как в крови содержится фермент, его разрушающий. Под влиянием аминопептидазы (ангиотензиназы) AII последовательно превращается в AIII, а затем в AIV,

которые тоже обладают определенной биологической активностью. Основные патофизиологические эффекты AII сводятся к вазоконстрикции, задержке натрия и жидкости, гипертрофии сердца и резистивных сосудов (**рис. 1**).

Вазоконстрикция артерий и вен обусловлена прямым действием ангиотензина на ангиотензиновые рецепторы сосудов и опосредованно — через стимуляцию выделения норадреналина из адренергических окончаний, а также через повышение тонуса вазомоторных центров. Задержка натрия и жидкости в организме обусловлена прямым действием AII на реабсорбцию натрия в дистальных отделах почечных канальцев, а также опосредованно — через стимуляцию секреции альдостерона в надпочечниках, вазопрессина в гипофизе. Тканевому (локально образованному) AII отводится важная роль в развитии гипертрофии и гиперплазии кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов, а также стимуляции роста фибробластов, основных продуцентов коллагеновых волокон [20].

К факторам, стимулирующим адгезию и агрегацию тромбоцитов и образующимся в эндотелии, относится тромбоксан A_2 (TXA_2) — продукт метаболизма арахидоновой кислоты [21]. При каталитическом посредничестве циклооксигеназы арахидоновая кислота, высвободившаяся из мембранных фосфолипидов, превращается путём включения кислорода (оксигенация) и замыкания в кольцо (циклизация) в простагландин гидроэндопероксид PGG_2. За этой реакцией циклооксигенации (оксигенация плюс циклизация) следует пероксидазная реакция, в которой пероксидаза восстанавливает PGG_2 до соответствующего спирта PGH_2. Оба эндопероксида химически нестабильны. Активность циклооксигеназы и пероксидазы является ферментной функцией комплекса PGH-синтазы. В отличие от своего предшественника PGH_2, TXA_2 еще более нестоек, но имеет значительно более выраженные проагрегаторные и секреторные свойства; кроме того, он оказывает сосудосуживающее действие. Механизм активирующего действия TXA_2 опосредован двумя его основными влияниями: во-первых, TXA_2, высвобождаясь из кровяных пластинок, после соединения со специфическими рецепторами плазматической мембраны, способен индуцировать реакции активации; во-вторых, TXA_2 может мобилизовать значительные количества Ca^{2+} из плотной тубулярной системы тромбоцитов. При этом TXA_2, по-видимому, действует или через специфические рецепторы плотной тубулярной системы, или как ионофор. В тромбоцитах циклооксигеназа и тромбоксансинтетаза в значительной степени локализуются в мембранах плотной тубулярной системы, которая служит и местом хранения Ca^{2+}. Это создает оптимальные условия для высвобождения Ca^{2+} из плотной тубулярной системы в цитоплазму под влиянием TXA_2, который генерируется в непосредственной близости. Основное действие TXA_2 выражается во второй фазе агрегации тромбоцитов, которая характеризуется высвобождением медиаторов тромбоцитов (таких, как серотонин, аденозин дифосфат и различные тромбоцитарные факторы). Это делает возможным слипание и агрегацию тромбоцитов, а затем их аутокаталитическую активацию. Кроме того, TXA_2 за счет инициации тромбов способствует развитию атеросклеротических бляшек и увеличению размеров поражения, усиливаемого PDGF (тромбоцитарный фактор роста). TXA_2 может также играть роль медиатора ишемии, которая связана с агрегацией тромбоцитов. Поэтому образцы крови из коронарного синуса, взятые у больных, страдающих коронарной болезнью сердца, через короткий промежуток времени после приступа стенокардии, содержат повышенные концентрации TX_2, стабильного метаболита TXA_2. TXA_2 нестабилен и характеризуется коротким временем полужизни в плазме крови — примерно 30 сек. Таким образом, его действие, по-видимому, имеет преимущественно местный характер. Стимулирующие простагландины и TXA_2 характеризуются коротким сроком жизни в связи с быстрыми метаболическими превращениями и включением в ткани, что целесообразно при большой силе их биологического действия — активность проявляется уже в наномолярных концентрациях.

Простагландины и тромбоксаны, помимо гемостаза и тромбоза, модулируют многие другие процессы, включая регуляцию тока крови и транспорт ионов через мембраны, проницаемость сосудов и сокращение гладких мышц, хемотаксис и адгезию лейкоцитов, физиологическую активность тучных клеток. Баланс между простациклином и тромбоксаном играет важную роль в обеспечении гемостатического равновесия и функции тромбоцитов. Нарушение этого равновесия в сторону превышения активности тромбоксана способствует развитию тромбозов и атеросклеротических изменений сосудов [16].

Эндотелиальные клетки также продуцируют вещества, которые секретируются в просвет сосуда и способствуют текучести крови. К ним относятся гликозаминогликаны, комплексы «гепарин — антитромбин III», «тромбин — тромбомодулин-протеин С», «плазминоген — активатор плазмина» [22].

Физиологическое значение антитромбина III (АТ III) — это ограничение процесса свертывания крови в местах повреждения стенки сосуда и предотвращение попадания в циркулирующую кровь свободных активированных белков свертывания крови [18, 23]. Кинетика нейтрализации ферментов АТ III медленная, но значительно увеличивается в присутствие гепарина, так как активная часть протеолитических ферментов приобретает тесный контакт с реактивным участков АТ III, и поэтому их ингибирование увеличивается в 1000 раз [16, 22].

В эндотелиальных клетках кровеносных сосудов органов образуется наиболее важный физиологический активатор плазминогена, секретируемый в кровь, — тканевой активатор плазминогена (ТАП) [16, 22]. Продолжительность его полужизни в циркулирующей крови составляет около 5 минут, поскольку он быстро инактивируется в печени. ТАП богаты надпочечники, лимфатические узлы, матка, предстательная и щитовидная железы. Содержание его в одном и том же органе обусловлено функциональным состоянием организма. Скорость образования плазмина из плазминогена под действием ТАП в присутствии фибрина почти в 1000 раз больше, чем *in vitro*. Специфическое действие ТАП в отсутствие фибрина проявляется слабо [10].

Таким образом, высокая аффинность ТАП к плазминогену в присутствии фибрина способствует его эффективной активации и воздействию на фибриновый сгусток, тогда как активация ТАП плазминогена в плазме крови мало эффективна [18, 22]. Два участка ТАП играют важную роль в локальном фибринолизе: один связывается с фибрином на поверхности образовавшегося сгустка, а другой участок является каталитическим, ответственным за активацию плазминогена. На поверхности фибрина образуется комплекс «плазминоген — ТАП — фибрин». После структурной модификации ТАП становится активатором плазминогена. ТАП и образующийся плазмин при этом защищены фибрином от воздействия ингибиторов [22]. Оба активных участка плазмина связаны, и поэтому плазмин относительно медленно инактивируется. Некоторыми авторами предлагается модель «латентного атеросклероза», согласно которой повышение уровня ТАП является отражением процесса отложения фибрина на пораженных участках эндотелия. Кроме способности активировать плазминоген, ТАП обладает митогенной активностью в отношении гладкомышечных клеток аорты. Исходя из этого, можно предположить, что ТАП является активным компонентом пролиферативных процессов и может способствовать развитию атеросклероза [16, 22].

К ингибиторам фибринолиза, синтезируемым эндотелиальными клетками, относится ингибитор тканевого активатора плазминогена (ИТАП-1). Он относится к семейству серпинов (ингибитор сериновых протеаз) [17]. ИТАП-1 синтезируется эндотелиальными клетками, гепатоцитами, мегакариоцитами и находится в эндотелиальных клетках, плазме крови, тромбоцитах, гепатоцитах, причем 95% всего ИТАП-1, находящегося в крови, содержится в альфа-гранулах тромбоцитов. Значительное содержание его в тромбоцитах препятствует преждевременному лизису сгустка, так как при секретировании ИТАП-1 из тромбоцитов он связывается с гликопротеином экстрацеллюлярной матрицы — витронектином, который обеспечивает стабилизацию его активности. Это подчеркивает его роль в репаративном процессе тканей. Показано, что в области атеросклеротических бляшек продукция ИТАП-1 клетками эндотелия повышена, что способствует аккумуляции экстрацеллюлярного матрикса, уменьшает протеолиз белков и влияет на миграцию гладкомышечных клеток — важнейший этап формирования атеросклеротического повреждения сосудистой стенки. На поверхности эндотелиальных клеток происходит экспрессия тромбомодулина — гликопротеина мембраны эндотелиоцита, способного связывать тромбин и ангиотензинпревращающий фермент [14, 15, 24]. Эндотелиальные клетки поставляют в субэндотелий и фактор *Виллебранда*. Его синтез осуществляется с некоторым «избытком» — не принимающие участие в выполнении физиологических функций молекулы накапливаются во внутриклеточных органеллах клеток эндотелия — тельцах *Вейбеля-Палада*, в альфа-гранулах мегакариоцитов и тромбоцитов [16, 18, 22]. В организме человека фактор *Виллебранда* выполняет несколько функций. Во-первых, он образует комплекс с фактором VIII свертывания в плазме крови. Этот ком-

плекс необходим для стабилизации фактора VIII в кровотоке и для его участия в качестве кофактора при образовании тромба. Во-вторых, он играет роль своеобразного мостика между субэндотелиальными структурами поврежденной стенки сосуда и тромбоцитами, а также между отдельными тромбоцитами на этапах адгезии, распластывания и агрегации тромбоцитов. Особая роль фактора *Виллебранда* в гемостазе определяется его структурой, представляющей собой серию различных по размеру (от 500 тысяч до 20 млн Да) мультимеров, состоящих из многократно повторяющихся субъединиц, в которых имеются домены связывания с гликопротеиновыми рецепторами тромбоцитов (Ib и IIb/IIIa), коллагеном, гепарином, фактором VIII свертывания крови. В фазе адгезии прилипание тромбоцитов к субэндотелиальным структурам, прежде всего к коллагену, различается по своему механизму в зонах циркуляции с малой скоростью тока и низким напряжением сдвига и с большой скоростью тока крови и высоким напряжением сдвига. При низком напряжении сдвига (в случае повреждения стенок крупных артерий, вен) тромбоциты присоединяются к коллагену непосредственно через коллагеновые рецепторы их плазматической мембраны — гликопротеины Ia/IIa. При высоком напряжении сдвига (при повреждении мелких артерий и артериол) прилипание кровяных пластинок к коллагену опосредовано высокомолекулярным кофактором адгезии — фактором *Виллебранда*, который в зоне повреждения поступает из плазмы, высвобождается из эндотелия, секретируется тромбоцитами. Таким образом, фактор *Виллебранда* становится своеобразным мостиком между тромбоцитом и оголенным субэндотелиальным слоем [21, 22].

Дисфункция эндотелия — это дисбаланс между медиаторами, обеспечивающими в норме оптимальное течение всех эндотелийзависимых процессов [9, 14, 15], что является важнейшим патогенетическим фактором, способствующим прогрессированию как ИБС, так и хронической сердечной недостаточности [19, 25]. Можно выделить несколько причин нарушений эндотелийзависимой вазодилятации. Во-первых, возможен генерализованный дефект клеточных мембран, включая мускариновые рецепторы [17]. Во-вторых, могут быть нарушения внутриклеточных механизмов регуляции, проявляющиеся, в том числе в уменьшении экспрессии ингибиторных G–белков, снижении метаболизма фосфоизитолов, повышенной активации протеинкиназы С. Контакт с поврежденными эндотелиальными клетками активирует свертывающую систему крови сразу в нескольких направлениях — стимулируется тромбоцитарный гемостаз, внутренний и внешний пути плазменного гемостаза. Тромбоциты первыми реагируют на любое повреждение эндотелия. Они адгезируются к субэндотелию. Для этой реакции необходим фактор *Виллебранда*. В настоящее время внимание многих исследователей привлечено к изучению роли фактора *Виллебранда* в патогенезе атеросклероза и, в частности, ИБС. Установлена зависимость между уровнем этого фактора в крови и клиническими проявлениями ИБС, что позволяет предположить значимость дисфункции эндотелия в патогенезе этого заболевания [18, 22]. Современными исследованиями установлено, что в атеросклеротически измененных артериях наибольшую роль в агрегационных процессах тромбоцитов играет связь фактора *Виллебранда* с гликопротеинами IIb/IIIa. В связи с этим увеличение содержания фактора адгезии в плазме крови можно рассматривать как предиктор гиперкоагуляции [21]. Распластывание тромбоцитов на субстратной поверхности обусловливает необратимый характер адгезии, которая становится резистентной к действию высоких сил сдвига циркулирующей крови. В основе этих прочных связей лежит соединение GP IIb/IIIa тромбоцитарной мембраны через фактор *Виллебранда* со структурами межклеточного матрикса субэндотелия и, прежде всего — с коллагеном. Эта связь в GP IIb/IIIa адгезировавших тромбоцитов с аналогичными структурами в протекающих мимо кровяных пластинках приводит к формированию у поверхности поврежденного сосуда фиксированного на ней тромбоцитарного агрегата. Развитие доступности мест связи GP IIb/IIIa в находящихся около зоны повреждения тромбоцитах может стимулироваться как высокой скоростью сдвига, так и активными субстанциями (АДФ), которые высвобождаются здесь из стенки сосуда, эритроцитов, из адгезировавших к коллагену пластинок. При высокой скорости сдвига фибриноген в отличие от фактора *Виллебранда* не эффективен в соединении рецепторных мест GP IIb/IIIa в прилежащих тромбоцитах. Таким образом, в этих условиях фактор *Виллебранда* и особенно его большие мультимеры обеспечивают адгезию, агрегацию кровяных пластинок и прочную фиксацию тромбоцитарного тромба на поврежденной стенке сосуда [21].

Клетки эндотелия с нарушенной функцией не образуют достаточного количества предшественников простагландина для внутреннего синтеза простациклина из-за относительного дефицита циклооксигеназы, который может компенсироваться поступлением повышенного количества эндопероксидов из гиперреактивных тромбоцитов, прилипших к стенкам сосуда.

Ведется активный поиск оптимальных схем лечения с применением препаратов-корректоров нарушений функций эндотелия и нефармакологических методов улучшения состояния сосудистой стенки [17, 24].

К нефармакологической стимуляции синтеза NO, наиболее широко применяемой в эксперименте и клинике, относятся дозированная адаптация к умеренной физической нагрузке и гипоксии. В основе стимулирующего действия адаптации к физической нагрузке на продукцию NO в эндотелии лежит увеличение напряжение сдвига [26]. При продолжительном увеличении напряжении сдвига (< 1 мин.) происходит активация фермента e-NOS. При длительном увеличении напряжения сдвига (от 1 мин. до 1 часа) происходит активация факторов транскрипции и синтеза e-NOS. Другим физическим фактором, который моделирует продукцию NO в сосудах, является гипоксия. Периодически повторяющиеся непродолжительные гипоксические воздействия сопровождаются транзиторными повышениями внутриклеточного Ca^{2+}, который активирует e-NOS. Более стойкий NO-стимулирующий эффект адаптации к нормобарической или гипобарической гипоксии связан с активацией фактора HIF–1 (*hypoxia–inducible factor–1*) — регулятора транскрипции ряда генов, в том числе генов NOS. Благодаря активации HIF–1, по мере формирования адаптации в стенках сосудов, нарастает экспрессия гена NO–синтазы, что делает адаптацию более долговременной. Нефармакологические методы коррекции дисфункции эндотелия имеют значительно меньше противопоказаний и побочных эффектов, чем фармакологические. Однако, такие методы наиболее эффективны на ранних стадиях заболевания, а также в качестве вспомогательных средств лекарственной терапии. Современная терапевтическая стратегия в отношении коронарной патологии фокусируется на удержании или восстановлении равновесия перечисленных эндотелиальных факторов. В частности, нитратсодержащие препараты, компенсирующие дефицит эндогенного NO, антагонисты Ca^{2+} влияют на активность AII и ЭТ-1 на уровне гладких мышц сосудов, облегчая вазодилятаторный эффект NO. Ингибиторы АПФ, помимо снижения синтеза AII, препятствуют энзиматической деградации кининов, что ведет также к повышению рилизинга эндотелиального NO.

Активно разрабатываемые препараты — антагонисты рецепторов эндотелинов — являются еще одним инструментом восстановления эндотелиального баланса при сердечно–сосудистой патологии [1, 27]. Остановимся более подробно на данных о влиянии различных сердечно-сосудистых лекарственных препаратов на функциональное состояние эндотелия. Результаты клинических исследований по изучению воздействия статинов на состояние эндотелийзависимой вазодилятации у пациентов с гиперхолестеринемией и ИБС в подавляющем большинстве случаев были позитивными. Так при лечении провастатином, ловастатином и флювастатином [27] наряду со снижением уровня холестерина отмечено достоверное уменьшение степени сужения субэпикардиальных сосудов в ответ на внутрикоронарное введение ацетилхолина. Данные последнего из завершенных исследований PROVE IT показали преимущества применения больших доз статина (аторвастатин 80 мг/сут) у больных с острым коронарным синдромом [28]. Для терапевтического воздействия на тонус коронарных артерий применяются нитраты, способные независимо от функционального состояния эндотелия доставлять NO к сосудистой стенке. Нитриты, благодаря расширению преимущественно стенозированных сегментов коронарных артерий и своему гемодинамическому воздействию, снижают миокардиальную ишемию. Однако это может приводить и к улучшению эндотелиальной регуляции. Повреждение эндотелия при коронарном атеросклерозе и гиперхолестеринемии сопровождается снижением выработки эндотелийзависимого фактора релаксации коронарных артерий. Нитросодержащие препараты способны частично заместить этот фактор при наличии дисфункции эндотелия. Предполагают, что нитриты расширяют просвет субэпикардиальных артерий, в основном в месте эксцентрических стенозов, где частично сохранена гладкая мускулатура. Они не оказывают существенного влияния на стенозы, обусловленные концентрически расположенными атеросклеротическими бляшками, что является прямым основанием для их применения у больных ИБС, обусловленной коронарным

атеросклерозом. Восстановление эндотелиальной дисфункции и улучшение синтеза NO у больных ИБС или гиперхолестеринемией наблюдали и при применении заместительной терапии L–аргинином (субстратом NOS–синтетазы) [27].

Еще одним направлением в превентивной терапии сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе является заместительная гормональная терапия. Под действием эстрогенов возможно восстановление нарушенной функции эндотелия сосудов, в том числе и коронарных. Антиишемический эффект эстрогенов в основном связывают с улучшением эндотелиальной функции и активацией эндотелием синтеза простациклина. Благоприятное влияние при эндотелиальной дисфункции способны оказывать и антиоксиданты, например, витамины С и Е. В качестве возможного механизма действия рассматривается снижение радикалов кислорода за счет витамина Е и повышение доступности NO [27]. Применение витамина Е в дозах 400–800–1000 МЕ в день снижает чувствительность ЛПНП к окислению, предупреждает развитие эндотелиальной дисфункции и прогрессирование атеросклероза и ИБС. Влияние на дисфункцию эндотелия при ИБС было продемонстрировано при приеме ингибиторов АПФ, которые улучшают функцию эндотелия опосредованно через увеличение синтеза и снижение деградации NO и АПФ. Кроме блокирования образования ангиотензина II, они предупреждают разрушение брадикинина, который стимулирует синтез NO. Особый интерес представляет стимуляция синтеза эндотелиального NO прямыми активаторами, ярким представителем которой является новый суперселективный бета-андреноблокатор — небиволол [30]. В эксперименте было показано, что небиволол не только оказывает эффективное антигипертензивное действие, но и огранивает дисфункцию эндотелия, развитие гипертрофии миокарда и ремоделирование сосудистого русла. В последние годы в медицинской практике появились как селективные антагонисты рецепторов ЭТА и ЭТВ, так и смешанные ЭТА/В [31]. Так, у больных тяжелой формой сердечной недостаточности применение оральной формы бозентана (смешанного антагониста ЭТА/В-рецепторов) в течение 2 недель приводило к улучшению показателей гемодинамики и сократительной активности сердца [32]. Ведутся разработки новых форм пептидных ингибиторов эндотелинпревращающего фермента. Терапевтический потенциал таких ингибиторов весьма перспективен.

Таким образом, эндотелиальная дисфункция является маркером повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений и важным звеном в патогенезе атеросклероза. Коррекцию эндотелиальной дисфункции наряду с контролем традиционных факторов риска атеросклероза следует рассматривать как стратегическую линию эффективного предупреждения сердечно-сосудистых осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гомазков О.А. Пептиды в кардиологии. – М.: Материк Альфа, 2000. — 143 с.*
2. *Мартынов А.И., Романовская Г.А., Акатова Е.В. и соавт. Эндотелиальная дисфункция и ангиотензин-превращающий фермент при артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2004. — № 5. — С. 114-117.*
3. *Ignarro L.J. Endothelium-derived nitric oxide: actions and properties // FASEB J., — 1989. — Vol. 3, № 1. — P. 31-36.*
4. *Govers R., Rabelink T.J. Cellular regulation of endothelial oxide synthesis // Am. J. Physiol., 2001. –Vol. 280, № 2. — P. 193-206.*
5. *Tiritilli A. Nitric oxide (NO), vascular protection factor. Biology, physiological role and biochemistry of NO // Press Med., 1998. — Vol. 27, № 21. — P. 106-114.*
6. *Rongen G. A., Smits P., Thien T. Endothelium and regulation of vascular tone with emphasis on the role of nitric oxide. Physiology, pathophysiology and clinical implications // Neth. J. Med., 1994. — Vol. 44, № 1. — P. 26-35.*
7. *Малкоч А.В., Майданник В.Г., Курбанова Э.Г. Физиологическая роль оксида азота в организме (часть 1) // Нефрология и диализ, 2000. — Т. 2, № 1-2. — С. 69-75.*
8. *Ситковская М.Ю., Максимова Т.А., Козлова С.Н. и соавт. О взаимосвязи маркеров эндотелиальной дисфункции и почечной гемодинамики у больных сердечной недостаточностью и влияние на них длительной терапии периндоприлом // Клин. фармакол. и терапия, 2001. — № 1. — С. 49-52.*
9. *Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet, 1992. — Vol. 340. — P. 1111-1115.*
10. *Panza J.A., Quyumi A., Callahan T. et al. Effect of antihypertensive treatment on endotheliumdependent vascular relaxation in patients with essential hypertension // JACC, 1993. — Vol. 21. — P. 1145-1151.*
11. *Casino P.R., Kilcoyne C.M., Quyyumi A.A. Investigation of decreased availability of nitric oxide precursor as the mechanism responsible for impaired endothelium — dependent vasodilation in hypercholesterolemic patiens // JACC, 1994. — Vol. 23. — P. 844.*

12. Pepine C. I., Celermajer D.S., Drexler H. Vascular health as a therapeutic target in cardiovascular disease // Universe. Florida, 1998. — P. 3-17.

13. Faraci F.M., Heistad D.D. Physiologic regulation of the cerebral circulation: role of endothelium and potassium channels // Physiol. Rev., 1998. — Vol. 78, № 1. — P. 53-97.

14. Затейщикова А.А., Затейщиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // Кардиология, 1998. — № 9. — С. 68-77.

15. Иванова О.В., Соболева Г.Н., Карпов Ю.А. Эндотелиальная дисфункция — важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов // Тер. архив, 1997. — Т. 69. — С. 75-78.

16. Сидоркина А.Н., Сидоркин В.Г., Преснякова М.В. Биохимические основы системы гемостаза и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. — Н. Новгород, 2001. — 93 с.

17. Иванова О.В., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н. Состояние эндотелийнезависимой дилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения // Кардиология, 1997. — № 7. — С. 41-46.

18. Алексеев Н.А. Геморрагические диатезы и тромбофилии. СПб: Гиппократ, 2005. — 606 с.

19. Гомазков О.А. Вазоактивные пептиды и ростовые сосудистые факторы. Роль в патогенезе артериальной гипертонии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2003. — Т. 2, № 4. — С. 11-15.

20. Дзизинский А.А. Ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы в клинической медицине. Пособие для врачей: Иркутск, 1998. — 51 с.

21. Шитикова А.С. Тромбоцитарный гемостаз. СПб, 2000. — 221 с.

22. Карвальхо Анджелина. Гемостаз и тромбоз / Шиффман Ф. Д. Патофизиология крови: СПб, 2001. — С. 191-281.

23. Гемостаз: физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний / Под ред. Н.Н. Петрищева, Л.П. Папаян: СПб, 1999. — 122 с.

24. Гогин Е.Е., Груздев А.К., Лазарев И.А. и соавт. Варианты нестабильной стенокардии в свете современных представлений о механизмах повреждении эндотелия // Тер. архив, 1999. — Т. 4. — С. 21-28.

25. Ребров А.П., Зелепукина Н.Ю. Дисфункция эндотелия у больных хроническим гломерулонефритом в различных стадиях почечной недостаточности // Нефрология и диализ, 2001. — Т. 3, № 4. — С. 55-70.

26. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю., Бувальцев В.И. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия: механизмы и пути коррекции // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2003. — Т. 2, № 4. — С. 26-30.

27. Казачкина С.С., Лупанов В.П., Балахонова Т.В. Функция эндотелия при ишемической болезни сердца и атеросклерозе и влияния на нее различных сердечно-сосудистых препаратов // Сердечная недостаточность, 2004. — Т. 4, № 6. — С. 315-317.

28. Сафуллина З.М., Шалаев С.В., Шумейко Е.А. и соавт. Аторвастин в лечении обострений ишемической болезни сердца: влияние на липиды, NO–продуцирующую функцию эндотелия и С-реактивный белок // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2004. — Т. 3, № 4. — С. 49-54.

29. Задиончеко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертония: терапевтические возможности // Рус. Мед. Журн., 2002. — Т. 10, № 1. — С. 11-16.

30. Мордовин В.Ф., Рипп Т.М., Смке Г.В. Фармакологическая коррекция эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертонией // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Современные возможности эффективной профилактики, диагностики и лечение артериальной гипертензии». М., 2001. — С. 158.

31. Гомазков О.А. Эндотелины в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты // Кардиология, 2001. — Т. 41, № 2. — С. 50-58.

32. Wenzel R.R., Fleisch M., Shaw S. et al. Hemodynamic and coronary effects of the endothelin antagonist bosentan in patients with coronary artery disease // Circulation, 1998. — Vol. 98. — P. 2235-2240.

Гипергомоцистеинемия — реальный источник тромбофилических нарушений при беременности, осложненной инсулин–независимым сахарным диабетом

А.З. Кашежева
Городская поликлиника № 68, Москва, Россия

Hipergomocysteinemia is a real cause of thrombophilic disturbances in pregnancy with non-insulin-dependent diabetes

A.Z. Kashezheva
Municipal polyclinic № 68, Moscow, Russia

Non-insulin-dependent diabetes is often extragenital pathology in pregnancy that promotes different micro– and macrovascular complications in uthero-placental and feto-placental vessels. There is a discussion about participation in this state of natural thrombophilic agent — homocystein — the metabolite of methionin amino acid.

Key words: *hyperhomocysteinemia — non-insulin-dependent diabetes in pregnancy — micro– and macrovascular diseases.*

Такая экстрагенитальная патология, как инсулин-независимый сахарный диабет (ИНСД), в последнее время все чаще выявляется у беременных. Несмотря на то, что этот факт имеет множество необъясненных связей, развивающиеся при этом микро- и макроваскулярные изменения могут произвольно формировать сосудистые нарушения не только в любом отделе организма, но, что особенно важно для процесса гестации, и в системе «мать–плод». Осложнения беременности, возникающие в начальной ее фазе (10–12 недель) или при дальнейшем развития плода, при этой экстрагенитальной патологии сопровождаются условиями, характерными для развития гестоза, что традиционно объясняли воздействием таких факторов риска как гипертензия, дислипидемия и излишний вес [1].

Представления об основных механизмах формирования тромбофилии под воздействием уже известных факторов, таких как гемокоагуляционные нарушения в микро- и мезососудах матки и в фетоплацентарных сосудах, были расширены после выявления участия в этом процессе неизвестного ранее естественного тромбофилического метаболита метионина — гомоцистеина.

Лабораторное определение гомоцистеина значительно повышает прецизионность диагностики нарушений кровоснабжения матки и плаценты и открывает дополнительные возможности для эффективной профилактики повреждений. За последние 5–7 лет представления о механизмах сосудистой патологии вообще, а при ИНСД как самостоятельной нозологической единицы в частности, значительно углубились, ориентируя врачей на биохимические и генетические аспекты заболевания. Тем не менее, к выделению среди механизмов негативного влияния на сосудистое русло беременных, страдающих ИНСД, эффектов повышенного содержания гомоцистеина в маточно-плацентарном и фетоплацентарном кровотоке только недавно стали проявлять интерес, тем более что воздействие известных факторов развития тромбофилии весьма похоже на состояние гипергомоцистеинемии (ННе). Следует подчеркнуть, что тромбофилические эффекты, которые во многом схожи с состоянием ННе при отсутствии инсулиновой патологии, проявляются на всех этапах беременности, осложненной ИНСД.

А.А. Чермашенцев обстоятельно изучил основные причины вышеперечисленных осложнений на ранних стадиях беременности [23]. Очевидные последствия воздействия ННе, например, характер сосудистых повреждений, приводящий к привычной невынашиваемости, неразвивающейся беременности, мертворождаемости, развитию многообразных врожденных уродств и других осложнений беременности, часто наблюдаются также и при гестации на фоне ИНСД, хотя и с традиционной для этой патологии трактовкой [2].

С биохимической точки зрения ИНСД характеризуется повреждением многослойного эндотелия, что приводит к вазодилатации, обеспечивающейся эндотелий-релаксирующим фактором, который крайне чувствителен к гипероксигена-

ции. И гипергликемия, и дислипидемия, и гипертензия могут независимо друг от друга вызывать этот эффект [3]. Так или иначе, аномалии в функции эндотелия зависят от степени угнетения активности оксида азота, что и определяет развитие доклинических нарушений метаболизма в организме плода и возникновение гестоза [4]. Некоторые исследователи установили, что сниженный вес, субтильность и укороченность тела плода при наличии у их матерей ИНСД в последующем способствуют, как правило, повышенной частоте возникновения у детей кардиоваскулярной болезни [5–7]. По мнению авторов, предупреждение многочисленных тромбоваскулярных патологий может обеспечить профилактика расстройств баланса веса плода, пре– и постнатального роста, или адекватная пищевая поддержка плода.

Частым осложнением беременности при наличии ИНСД является внутриутробная гибель плода [8]. Существенной особенностью вынашивания при ИНСД является высокая частота уродств, рассматриваемых как следствие тератогенных эффектов при этой экстрагенитальной патологии. Перечень уродств включает в себя дефекты нейральной трубки, каудальный дисгенез, позвоночные дефекты, врожденные пороки сердца, гипоплазию бедра, аномалии развития почек и краниофациальные аномалии. Среди последних гемифациальная микросомия была выявлена у 67% новорожденных, микротия — у 52%, отсутствие ушей — у 43%, эпибульбарные дермоиды — у 24% и расплавленный позвоночный канал — у 24% [9].

В работе *Schaefer-Craft et al* представлен еще более широкий список уродств новорожденных от матерей с ИНСД [10]. В их исследовании среди обширных врожденных аномалий основное место занимали повреждения сердца (37,6%); с меньшей частотой встречались изменения скелетных мышц (14,7%), центральной нервной системы (9,8%) и сочетанные аномалии нескольких органов (16%). Специфичности органных поражений при повышенном уровне глюкозы в крови установлено не было, однако он коррелировал с количеством пораженных органов: множественные уродства встречались при 166 ± 64 мг% глюкозы, единичные — при 141 ± 55 мг% *($p<0,04$)*, отсутствие уродств — при 115 ± 38 мг% *($p<0,0001$)*. Авторы расценивают повышенное содержание глюкозы крови как фактор риска развития множественных аномалий. Вместе с тем, особенности течения гестации при ИНСД практически по всем признакам совпадают с состоянием ННе у беременных с маточно-плацентарной недостаточностью [2].

Следует отметить, что гомоцистеин при беспрепятственном переносе с кровотоком от матери к плоду способен накапливаться в развивающемся организме, при этом вес новорожденного и срок гестации находятся в обратно пропорциональной зависимости от концентрации гомоцистеина в материнской крови [11].

В литературе имеются весьма фрагментарные сведения о влиянии ИНСД как экстрагенитальной патологии на метиониновый обмен. При этом при хорошей обследованности ИНСД как самостоятельного заболевания (не наслаивающегося на беременность), безусловно целесообразным является рассмотрение вопроса влияния самой патологии на формирование ННе, которая может усиливать отрицательные воздействия на сосуды маточно-плацентарного и фетоплацентарного комплексов при беременности.

В современной теории нарушения микро– и макроциркуляции активно рассматривают влияние гомоцистеина (метаболита метионина) как независимого фактора риска тромбоваскулярных осложнений. В частности, при обследовании большой популяции больных диабетом II типа (ИНСД) было установлено, что ННе является основной причиной сосудистых нарушений [12].

К тем же выводам пришли *Stabler et al*, показав, что развитие васкулярной болезни при ИНСД сопровождается повышением в крови содержания гомоцистеина [13]. Авторы обследовали 452 пациента с ИНСД — мужчин и женщин в возрасте от 40 до 74 лет, имевших усредненное диастолическое давление не ниже 80 мм рт.ст., у которых измеряли общий уровень сывороточного гомоцистеина, цистатионина и метилмалоновой кислоты. Была выявлена прямая корреляционная зависимость между ИНСД и содержанием в крови гомоцистеина *($r = 35, p<0,0001$)* и цистатионина *($r = 53, p<0,0001$)* и обратно пропорциональная корреляция с концентрациями сывороточного витамина B_{12} *($r = –23, p<0,0001$)* и фолата *($r = –18, p<0,0001$)*. Обнаруженные изменения исключительно важны для организма беременных с ИНСД, поскольку повышенный уровень гомоцистеина способствует нарушению маточно-плацентарного кровотока, а метилмалоновая кислота токсична для закладывающейся нервной ткани плода; снижение же содержания циркулирующих в крови витамина B_{12} и

фолиевой кислоты ухудшают метаморфозу гомоцистеина в метионин.

Поскольку наиболее распространенным осложнением ИНСД являются кардиоваскулярные поражения, изучение нюансов их возникновения является весьма актуальным. Попытка группы японских исследователей установить влияние различных уровней повышения гомоцистеина в плазме на развитие васкулярной болезни, включая коронарный атеросклероз, не дала однозначных результатов [14]. Было обследовано 145 пациентов (95 мужчин и 50 женщин), которым проводили обычную коронарографию для определения причины болей в груди, или подозреваемых в наличии КАБ. Определяли уровень общего гомоцистеина, показатели липидного обмена и параметры фибринолитической активности. В соответствии с новыми критериями Американской Ассоциации Диабета у всех пациентов был диагностирован диабет. Диагноз состояния коронарных сосудов уточняли при коронароангиографии. У пациентов, страдавших диабетом II типа, концентрация гомоцистеина в крови превышала 14,0 мкмоль/л, что подтверждало взаимосвязь ННе с повышенным риском развития атеросклероза коронарных сосудов.

Осложненная беременность при любом ее исходе завершается наследованием организмом матери последствий тех метаболических воздействий, которые она испытывала весь период гестации. Многие из них необратимы, поскольку воздействие высоких концентраций гомоцистеина на крупные коронарные, церебральные и периферические сосуды способствует раннему склерозированию и возникновению тромбов [15]. При этом локализация тромба или сосудистые проявления тромбоваскулярной болезни плохо предсказуемы. Нами была установлена статистически достоверная разница между содержанием гомоцистеина крови у беременных в контрольной группе *(n=15)* и при наличии ИНСД *(n=10)*: 10 (8,5–10) мкг/л и 15 (12–21,5) мкг/л, соответственно (значения представлены медианами и ближними квартилями, вычисленными по методу Вилкоксона-Манна-Уитни) [2,15].

При сравнении трех хорошо разделяемых факторов риска — возраст, пол и толерантность к глюкозе среди рандомизированных субъектов *(n=631)* в возрасте от 50 до 75 лет исследовали комбинированный эффект ННе и сахарного диабета в отношении кардиоваскулярной болезни [16]. Концентрация гомоцистеина крови у 25,8% обследованных превышала 14,0 мкмоль/л, подтверждая, что наличие ННе в 1,6 раза повышает риск развития кардиоваскулярной болезни при ИНСД.

Поскольку не вполне понятно, стимулирует ли повышенный уровень гомоцистеина крови развитие окислительного стресса, или же этот феномен самостоятельно вызывается диабетическим комплексом, был изучен вопрос о склерозирующем начале при ИНСД [17–19]. Ассоциируя как ИНСД, так и ННе с активацией процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), что способствует ускорению развития васкулярной болезни, в плазме измеряли содержание продуктов ПОЛ в реакции с тиобарбитуровой кислотой. Установлено, что содержание продуктов ПОЛ в плазме было повышено у больных диабетом с развившейся васкулярной болезнью. Увеличение уровня гомоцистеина (в результате метиониновой нагрузки) не сопровождалось повышением концентраций продуктов ПОЛ в плазме. Поэтому авторы полагают, что ИНСД максимально стимулирует развитие окислительного стресса; другие «ускорители» васкулярной болезни у пациентов с сопутствующей ННе используют участие гомоцистеина в развитии васкулярной болезни посредством иных, чем ПОЛ, механизмов.

Методом метиониновой нагрузки у амбулаторных больных с клиническими признаками диабета определяли, связана ли их макроваскулярная болезнь с ННе [20]. Метиониновый нагрузочный тест был проведен у 18 здоровых лиц (контрольная группа), у 11 больных диабетом без васкулярной болезни (5 пациентов с ИЗСД и 6 — с ИНСД) и у 17 диабетиков с васкулярной болезнью (5 пациентов с ИЗСД и 12 — с ИНСД). У пациентов с ИНСД, осложненным макроваскулярной болезнью, пик концентрации гомоцистеина был на 39% выше контрольного значения, свидетельствовавший о том, что ННе представляет собой общий фактор возникновения макроваскулярной болезни у пациентов с ИНСД.

Независимость активного участия гомоцистеина в формировании у пациентов с ИНСД макроваскулярных осложнений свидетельствует о его участии в формировании патологических состояний тромбофилического генеза у беременных с ИНСД. Это стало тем более очевидным, когда было обнаружено, что у беременных после внутривенного введения большинства аминокислот выявляется повышение их содержания в пупочном венозном кровотоке [21]. Были установлены значительные

различия в повышении концентраций аминокислот в артерии и вене пуповины в пересчете на моль кислорода для лейцина, изолейцина, валина, метионина, фенилаланина, аргинина, глицина, серина, аланина и пролина; не установлено различий по лизину, гистидину и треонину. Следовательно, как аминокислоты, так и их метаболиты (в частности, метаболит метионина — гомоцистеин) свободно проникают в кровоток плода и оказывают на его ткани специфические воздействия.

Безусловно, что исследование гомоцистеинового профиля в крови беременной в начале гестации дает представление не только о возможных опасностях, грозящих ее сосудам (в том числе и маточноплацентарным и фетоплацентарным), и о вероятности ожидания аномалий у вынашиваемого ребенка, но и позволяет начать своевременную терапию, направленную на поддержание физиологической функции обмена аминокислоты метионина. Формированию врожденных дефектов, в частности нейральной трубки, способствует ослабление материнского витаминного статуса, особенно фолатного, вследствие ослабления роли трансформации, а значит и ослабления влияния ННе в крови плода посредством реметилирования гомоцистеина или его транссульфурации до цистеина [22]. В группе из 41 женщины, чьи роды завершились рождением детей с уродствами, и 50 женщин контрольной группы, родивших нормальных детей, определение содержания гомоцистеина показало наличие нарушений в реакциях его реметилирования до незаменимой аминокислоты метионина, что в основном могло быть обусловлено не столько проблемами питания, сколько генетическими дефектами структуры фермента метилен-тетра-гидрофолат-редуктазы.

Весьма перспективным путем является превращение гомоцистеина в аминокислоту цистеин, которая принимает участие, в частности, в синтезе инсулина, гепарина и рецепторного аппарата клеток, а главное, является путем элиминации гомоцистеина из организма. Этот аспект изучения гомоцистеина у пациентов с ИНДС весьма перспективен как в понимании особенностей биохимических реакций, так и для открытия подходов к новым способам лечения, особенно если это касается матери и плода.

Для пациентов с ИНСД путь донирования – CH_3^- группы от их носителей при участии фермента CBS для метаморфозы гомоцистеина имеет особый смысл, поскольку таким путем реализуется не только участие в синтезе инсулина, но и воспринимающих его рецепторов. Кроме того, при снижении концентрации этого прессирующего все клетки фактора, в том числе и тучные, восстанавливается привычная секреция физиологической концентрации эндогенного гепарина и снижаются тромбофилические проявления в организме беременной.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Smulders Y.M., Rakic M., Slaats E.H. et al. Fasting and post-methionine homocysteine levels in NIDDM. Determinants and correlations with retinopathy, albuminuria, and cardiovascular disease // Diabetes Care, 1999. — Vol. 22, № 1. — P. 125-132.*
2. *Савельева Г.М., Ефимов В.С., Кашежева А.З. Осложненное течение беременности и гипергомоцистеинемия // Акушерство и гинекология, 2000. — № 3. — С. 3-5.*
3. *Tooke J.E., Hannemann M.M. Adverse endothelial function and the insulin resistance syndrome // J. Intern. Med., 2000. — Vol. 247, № 4. — P. 425-431.*
4. *Luzi G., Caserta G., Iammarino G. et al. Nitric oxide donors in pregnancy: fetomaternal hemodynamic effects induced in mild pre-eclampsia and threatened preterm labor // Ultrasound Obstet. Gynecol., 1999. — Vol. 14, № 2. — P. 101-109.*
5. *Hocher B., Slowinski T., Stolze T. et al. Association of maternal G protein beta3 subunit 825T allele with low birthweight // Lancet, 2000. — Vol. 355, № 9211. — P. 1241-1242.*
6. *Dabelea D., Knowler W.C., Pettitt D.J. Effect of diabetes in pregnancy on offspring: follow-up research in the Pima Indians // J. Matern. Fetal. Med., 2000. — Vol. 9, № 1. — P. 83-88.*
7. *Barker D.J. In utero programming of cardiovascular disease // Theriogenology, 2000. — Vol. 53, № 2. — P. 555-574.*
8. *Cundy T., Gamble G., Townend K. et al. Perinatal mortality in Type 2 diabetes mellitus // Diabet. Med., 2000. — Vol. 17, № 1. — P. 33-39.*
9. *Ewart-Toland A., Yankowitz J., Winder A. et al. Oculoauriculovertebral abnormalities in children of diabetic mothers // Am. J. Med. Genet., 2000. — Vol. 90, № 4. — P. 303-309.*
10. *Schaefer-Graf U.M., Buchanan T.A., Xiang A. et al. Patterns of congenital anomalies and relationship to initial maternal fasting glucose levels in pregnancies complicated by type 2 and gestational diabetes // Am. J. Obstet. Gynecol., 2000. — Vol. 182, № 2. — P. 313-320.*
11. *Malinow M.R., Rajkovic A., Duell P.B. et al. The relationship between maternal and neonatal umbilical cord plasma homocyst(e)ine suggests a potential role for maternal homocyst(e)ine in fetal metabolism // Am. J. Obstet. Gynecol., 1998. — Vol. 178, № 2. — P. 228-233.*

12. Das S., Reynolds T., Patnaik A. et al. Plasma homocysteine concentrations in type II diabetic patients in India: relationship to body weight // J. Diabetes Complications, 1999. — Vol.13, № 4. — P. 200-203.

13. Stabler S.P., Estacio R., Jeffers B.W. et al. Total homocysteine is associated with nephropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus // Metabolism, 1999. — Vol. 48, № 9. — P. 1096-10101.

14. Okada E., Oida K., Tada H. et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for coronary arteriosclerosis in Japanese patients with type II diabetes // Diabetes Care, 1999. — Vol. 22, № 3. — P. 484-490.

15. Кашежева А.З., Ефимов В.С. Гемокоагуляционный аспект развития гипергомоцистеинемии // Тромбоз, гемостаз и реология, 2000. — № 4. — С. 32-33.

16. Hoogeveen E.K., Kostense P.J., Beks P.J. et al. Hyperhomocysteinemia is associated with an increased risk of cardiovascular disease, especially in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a population-based study // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 1998. — Vol. 18, № 1. — P. 133-138.

17. Fonseca V.A., Stone A., Munshi M. et al. Oxidative stress in diabetic macrovascular disease: does homocysteine play a role? // South. Med. J., 1997. — Vol. 90, № 9. — P. 903-906.

18. Fonseca V.A., Mudaliar S., Schmidt B. et al. Plasma homocysteine concentrations are regulated by acute hyperinsulinemia in nondiabetic but not type II diabetic subjects // Metabolism, 1998. — Vol. 47, № 6. — P. 686-689.

19. Fonseca V.A., Reynolds T., Fink L.M. Hyperhomocysteinemia and microalbuminuria in diabetes // Diabetes Care, 1998. — Vol. 21, № 6. — P. 1028.

20. Munshi M.N., Stone A., Fink L., Fonseca V. Hyperhomocysteinemia following a methionine load in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and macrovascular disease // Metabolism, 1996. — Vol. 45, № 1. — P. 133-135.

21. Ronzoni S., Marconi A.M., Cetin I. et al. Umbilical amino acid uptake at increasing maternal amino acid concentrations: effect of a maternal amino acid infusate // Am. J. Obstet. Gynecol., 1999. — Vol. 181, № 2. — P. 477-483.

22. Steegers-Theunissen R.P., Boers G.H., Trijbels F.J. et al. Maternal hyperhomocysteinemia: a risk factor for neural-tube defects? // Metabolism, 1994. — Vol. 43, № 12. — P. 1475-1480.

23. Чермашенцев А.А. Гипергомоцистеинемия при невынашивании беременности ранних сроков: Дисс... канд. мед. наук. — М., 2005.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Уровень антитромбина III у больных онкологическими заболеваниями ЖКТ в процессе хирургического лечения

З.С. Баркаган [1], А.Н. Мамаев [1], В.А. Макаров [3], Т.Л. Воюшина [4], А.П. Момот [1], Л.П. Цывкина [2], А.Ф. Лазарев [2], А.Н. Шилова [1], С.А. Ходоренко [2], О.А. Неведрова [3]

Федеральный центр по диагностике и лечению нарушений гемостаза (Барнаул) [1], Алтайский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина (Барнаул) [2], Гематологический научный центр РАМН (Москва) [3], НИИ генетики и селекции промышленных микроорганизмов (Москва) [4]

Antithrombin-III level in patients with gastrointestinal cancer during operative therapy

Z.S. Barkagan [1], A.N. Mamaev [1], B.A. Makarov [3], T.L. Voyushina [4], A.P. Momot [1], L.P. Tsyvkina [2], A.F. Lazarev [2], A.N. Shilova [1], S.A. Khodorenko [2], O.A. Nevedrova [3]

Federal Centre on diagnostics and therapy of hemostasis disturbances (Barnaul) [1], Altay Branch of Blokhin' RORC (Barnaul) [2], Hematological Research Centre RAMS (Moscow) [3], RNC of genetics and selection of industrial microorganisms (Moscow) [4]

We have studied the activity of antithrombin III with original chromogenal substrate in 95 healthy and 104 patients with gastrointestinal cancer before and after operation.

Key words: *antithrombin III — thrombophilia — DIC-syndrom.*

ВВЕДЕНИЕ

Антитромбин III (АТ-III) — это гликопротеин с молекулярной массой 58 кДа из семейства «серпинов», синтезирующийся в печени без участия витамина К. Основная функция этого антикоагулянта состоит в ингибировании активированных ферментных факторов свертывания — тромбина, Ха, IXа и др. [1, 6, 8]. Инактивация тромбина АТ-III происходит путем образования бимолекулярного комплекса. Без гепарина АТ-III дает медленную (прогрессивную) инактивацию тромбина, а при наличии гепарина — быструю. При врожденном дефиците АТ-III возникает наклонность к тромбозам, которые развиваются тем раньше, чем ниже уровень этого антикоагулянта в плазме [1, 2, 5]. Это заболевание передается аутосомно. Гомозиготы погибают в раннем детском возрасте от тромбозов и инфарктов органов. Принято различать два типа этой тромбофилии. При первом типе нарушен синтез АТ-III, вследствие чего в одинаковой степени снижаются его функциональная активность и иммунологически определяемая концентрация. При втором типе происходит синтез аномальной молекулы АТ-III, поэтому его функциональная активность снижена, а иммунологический уровень нормальный [3, 4]. Следует заметить, что наследственный дефицит АТ-III встречается достаточно редко. Гораздо чаще встречаются приобретенные нарушения вследствие повышенного его потребления (при ДВС) или при недостаточности синтеза (при болезнях печени).

В настоящее время существует несколько методических подходов, предназначенных для его определения: иммуноферментный, коагуляционный и на основе гидролиза нитроанилиновой связи хромогенного субстрата. В диагностической практике чаще применяют методы на основе применения хромогенного субстрата, поскольку эти методы обладают наибольшей точностью и воспроизводимостью. При этом импортные наборы с применением хромогенных субстратов мало доступны для отечественных лабораторий, а специфичные в отношении тромбина субстраты являются предметом патентной охраны. Учитывая то, что определение АТ-III принципиально важно для лабораторной диагностики тромбофилий, вызванных дефицитом или аномалией этого белка, для распознавания и учета динамики ДВС-синдрома, а также для полноценного контроля за лечением ДВС, нами совместно с НИИ генетики и селекции промышленных микроорганизмов (Москва) создан способ определения уровня АТ-III, который основан на применении оригинального хромогенного субстрата, не уступающего субстратам зарубежных производителей [7].

Цель настоящей работы состояла в уточнении динамики этого важнейшего антикоагулянта у больных с онкозаболеваниями ЖКТ до и после хирургического лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Принцип метода определения антитромбина III методом с использованием хромогенного субстрата

Определение АТ-III основано на том, что тромбин в присутствии гепарина быстро ингибируется антитромбином III. Скорость гидролиза хромогенного субстрата зависит от остаточной активности тромбина. Результаты определения уровня АТ-III выражают в процентах от нормы.

$$\text{Тромбин}_{\text{(избыток)}} + \text{АТ-III}_{\text{(образец)}} + \text{гепарин} \rightarrow$$
$$\rightarrow (\text{АТ-III-тромбин}) + \text{тромбин}_{\text{(остаток)}}$$

$$\text{z-Ala-Ala-Arg – pNa.HBr} + \text{тромбин}_{\text{(остаток)}} \rightarrow$$
$$\rightarrow \text{z-Ala-Ala-Arg-OH (HBr)} + \text{pNa}$$

Реактивы

Раствор цитрата натрия — 3,8%; трис-HCl буфер (1 М) с нефракционированным гепарином (НГ) — 50 Ед/мл, pH 7,4; плазма, полученная из крови, стабилизированной цитратом натрия в соотношении 9:1; хромогенный субстрат z-Ala-Ala-Arg-pNa. HBr — 1,2 мг/мл (производитель *«Технология-Стандарт»*); тромбин 3NIH/мл (производитель *«Технология-Стандарт»*); хромогенный субстрат на тромбин (*Dade-Behring*, Германия); 25% раствор уксусной кислоты. Стандарт-плазма с известным содержанием АТ-III Precichrom (*Roche*, Швейцария), плазму использовали для получения стандартных показателей поглощения в день проведения исследований.

Специальное оборудование

Мы использовали фотометр RA-50 *(Bayer Diagnostics)*. Длина волны — 405 нм при ширине оптического пути кюветы 1 см. Допускается применение отечественных спектрофотометры типа СФ-26, СФ-46 и аналогичных импортных.

Приготовление исследуемых образцов

Венозную кровь отбирали из локтевой вены в пластиковую или силиконированную пробирку, содержащую 3,8% раствор цитрата натрия (соотношение 9:1). Стабилизированную кровь центрифугировали при 1000 об/мин (240 g) в течение 7 мин. Богатую тромбоцитами плазму переносили в другую пробирку и повторно центрифугировали при 3000 об/мин (1200 g) в течение 15 минут. Полученную бедную тромбоцитами плазму исследовали в течение 2 часов в условиях хранения при комнатной температуре (+18...+25°С) или в течение 1 месяца после замораживания при температуре –20°С.

Приготовление разведенной плазмы: перед проведением анализа к 0,05 мл исследуемой плазмы в пробирку добавить 3,0 мл 0,9% раствора хлорида натрия и 0,05 мл трис-буфера с гепарином.

Приготовление разведения трис-буфера с гепарином: к 0,05 мл буфера добавить 3,05 мл 0,9% раствора хлорида натрия (необходим для однократного определения показателя КЗАТ в день исследования).

Ход определения

Анализ выполняли в соответствии со схемой, представленной в **таблице 1**.

Оценка результатов

Результаты анализа выражали в процентах от нормы, а концентрацию АТ-III вычисляли по формуле:

$$\text{Антитромбин III (\%)} = \frac{A_{\text{КЗАТ}} - A_{\text{исслед.образца}}}{A_{\text{КЗАТ}} - A_{\text{стандарт-плазмы}}} \times C_{\text{стандарт-плазмы}};$$

где:

$A_{\text{исслед.образца}}$ — поглощение пробы с исследуемым образцом плазмы;

$A_{\text{стандарт-плазмы}}$ — поглощение пробы со стандарт-плазмой;

$A_{\text{КЗАТ}}$ — контрольные значения активности тромбина (поглощение в пробе КЗАТ);

$C_{\text{стандарт-плазмы}}$ — концентрация АТ-III в стандарт-плазме.

Исследовали содержание АТ-III в 95 образцах плазмы здоровых людей (в возрасте от 16 до 45 лет) и 104 больных (в возрасте от 14 до 58 лет) с онкологическими заболеваниями ЖКТ в процессе лечения. Пациентов обследовали до, через 5 и 10 дней после хирургического вмешательства. Кроме того, больным назначались симптоматическая терапия и профилактическая, последняя включала применение антикоагулянтов (низкомолекулярного гепарина и НГ) для предупреждения тромботических осложнений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У 95 здоровых людей показатель АТ-III в плазме колебался в диапазоне от 76 до 137%, составляя в среднем 100,5±3,6%. Диапазон нормальных значений АТ-III (X ± 2SD) был равен 75,2–24,8%. Как и все методы, основанные на применении хромо-

Таблица 1.

Последовательность добавления реагентов при определения АТ-III новым способом с использованием отечественного хромогенного субстрата

	Исследуемый образец плазмы	Стандарт-плазма	Контрольные значения активности тромбина (КЗАТ)
1. Внести в пробирку:			
а) разведенную плазму	0,25 мл	0,25 мл	–
б) разведенный трис-буфер с гепарином	–	–	0,25 мл
в) раствор тромбина	0,25 мл	0,25 мл	0,25 мл
2. Перемешать и инкубировать при температуре +37°С 3 мин.			
3. Внести хромогенный субстрат	0,25 мл	0,25 мл	0,25 мл
4. Через 120 секунд (точно!) от внесения хромогенного субстрата добавить 15% раствор уксусной кислоты, перемешать	0,25 мл	0,25 мл	0,25 мл
5. Через 5–10 минут после внесения раствора уксусной кислоты определить поглощение при длине волны 405 нм исследуемого образца против дистиллированной воды (А исслед.образца) и стандарт-плазмы против дистиллированной воды (Астандарт-плазмы).			

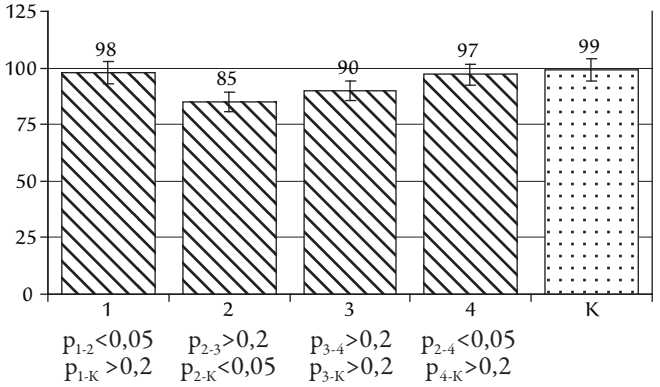


Рис. 1. Динамика уровня антитромбина у больных с онкологическими заболеваниями ЖКТ в процессе лечения.
1 – до оперативного вмешательства;
2 – через два дня после операции;
3 – через 5-6 дней после операции;
4 – через 10 дней после операции;
К – контрольная группа.

генных субстратов, представленный метод продемонстрировал очень высокую воспроизводимость с коэффициентом вариации менее 3%.

Как видно из **рисунка 1**, выявлено динамическое колебание уровня антитромбина до и после оперативного лечения больных с онкологическими заболеваниями ЖКТ. До операции уровень АТ-III у больных с онкозаболеваниями ЖКТ не отличался от нормального, после операции было выявлено его достоверное снижение, хотя средние значения укладывались в нормальный диапазон. Частота снижения уровня АТ-III ниже нормативных показателей представлена в **таблице 2**. Как можно видеть, наиболее часто АТ-III снижался сразу после операции. Однако у части больных уровень АТ-III оставался сниженным и через 10 дней после оперативного лечения, повышая тем самым риск развития тромбоэмболии легочной артерии.

Среди обследованных больных ДВС-синдром развился в 4 случаях (**табл. 3**). Как можно видеть, АТ-III был нормальным до оперативного лечения, но был снижен у всех больных с послеоперационным ДВС и повышался при эффективном его лечении. Для иллюстрации приводим одно клиническое наблюдение.

Больная Я., 73 года (история болезни № 21579), поступила в Алтайский краевой онкологический центр с диагнозом: Рак ректосигмоидного угла прямой кишки III ст. (T4N1M0) с врастанием в забрюшинное пространство и в подвздошные сосуды слева. Хроническая толстокишечная непроходимость. ИБС. Атеросклеротический кардиосклероз. Хроническая сердечная недостаточность I ст.

Больной была произведена паллиативная операция — лапаротомия, двухствольная сигмостомия. Длительность операции — 30 мин., длительность анестезии — 35 мин. Профилактика ВТЭ проводилась нефракционированным гепарином. Кровопотеря во время операции составила 100,0 мл. Через два дня после операции произошла перфорация опухоли, развился разлитой каловый перитонит. В этот же день была произведена релапаротомия, санация и дренирование брюшной полости. В дальнейшем на фоне калового перитонита развился парез кишечника, а через 7 дней после релапаротомии появилось кровотечение из опухоли (200,0 мл). Больная получала антибиотики, СЗП (всего 600,0 мл), проводилась дезинток-

Таблица 2.

Частота снижения уровня АТ-III ниже 75% у 100 больных с онкологическими заболеваниями ЖКТ без ДВС в процессе лечения

	До операции	Через 2 дня после операции	Через 5-6 дней после операции	Через 10 дней после операции
Абсолютное число низких значений АТ-III (n)	0	9	5	2
Частота снижения (%)	нет	8,6	4,8	1,9

Таблица 3.

Уровень АТ-III у 4 больных с ДВС-синдромом, развившимся после оперативного лечения онкологических заболеваний ЖКТ

	До операции	Через 2 дня после операции	Через 5-6 дней после операции	Через 10 дней после операции	Исход
№ 1. Больной К, 71 год	98	60	69	55	умер
№ 2. Больная С, 68 лет	111	97	69	52	умерла
№ 3. Больная С, 73 лет	96	67	59	77	выписана
№ 4. Больная Я, 73 лет	99	72	60	78	выписана

Таблица 4.

Исследование системы гемостаза у больной Я.

Показатели (ед.изм)	До операции	Сроки после операции			Контроль
		через 2 дня	через 5 дней	через 9 дней	
АПТВ (сек.)	35,3	31,9	43,1	32,9	33,5–43,9
ПВ (сек.)	14,9	13,9	13,3	14,5	12,5–16,1
ТВ (сек.)	16,7	18,5	15,9	17,9	14,0–16,0
Фибриноген (г/л)	4,3	3,0	3,0	3,9	2,0–3,8
РФ (мг%)	15,0	21,0	19,0	17,0	1,7–4,3
АТ-III (%)	99,7	72,0	59,0	77,8	81,5–118,3
Плазминоген (%)	80	42	54	63	81,7–117,9
Фактор XIII (%)	66	66	50	58	74,3–123,9
Тромбоциты ($\times 10^9$/л)	159	154	167	205	177,1–287,1

сикацинная терапия. На фоне проводимого лечения состояние стабилизировалось, больная была выписана для симптоматического лечения по месту жительства. Состояние гемостаза у больной Я. представлено в **таблице 4**.

Анализ крови. До операции: гемоглобин — 110 г/л; эритроциты — $4{,}08\times10^{12}$/л; лейкоциты — $10{,}7\times10^9$/л; лейкоцитарная формула: Б — 0%, Э — 4%, П — 6%, С — 72%, Л — 21%, М — 2; РОЭ — 45 мм/ч. Через 2 дня после операции (при перфорации опухоли): гемоглобин — 101 г/л; эритроциты — $3{,}85\times10^{12}$/л; лейкоциты — $16{,}1\times10^9$/л; лейкоцитарная формула: Б — 0%, Э — 1%, П — 20%, С — 72%, Л — 5%, М — 2%; РОЭ — 43 мм/ч. Через 5 дней после операции: гемоглобин — 86 г/л; эритроциты — $3{,}03\times10^{12}$/л; лейкоциты — $8{,}4\times10^9$/л; лейкоцитарная формула: Б — 1%, Э — 2%, П — 12%, С — 71%, Л — 8%, М — 6%; РОЭ — 55 мм/ч. Через 9 дней после операции: гемоглобин — 84 г/л; эритроциты — $3{,}18\times10^{12}$/л; лейкоциты — $9{,}9\times10^9$/л; лейкоцитарная формула: Б — 0%, Э — 1%, П — 5%, С — 81%, Л — 11%, М — 2%; РОЭ — 40 мм/ч.

Биохимический анализ крови. До операции: общий белок — 66 г/л; альбумины — 61,9%; глобулины — 38,1%; α_1 — 5,0%; α_2 — 9,6%; β — 10,3%; γ — 13,2%; общий билирубин — 6,6 мкмоль/л; непрямой билирубин — 6,6 мкмоль/л; тимоловая проба 4,8 ед.; мочевина — 4,2 ммоль/л. Через 2 дня после операции: общий белок — 61 г/л; общий билирубин — 7,7 мкмоль/л; непрямой билирубин — 7,7 мкмоль/л; мочевина — 6,1 ммоль/л; креатинин — 160 мкмоль/л. Через 5 дней после операции: общий белок — 53 г/л; общий билирубин — 8,5 мкмоль/л; непрямой билирубин — 8,5

мкмоль/л; мочевина — 11,7 ммоль/л; креатинин — 117 мкмоль/л.

В общем анализе мочи обнаружен белок до 0,36‰, большое количество эритроцитов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наши исследования показали, что после операции по поводу онкологических заболеваний ЖКТ повышается тромбогенный потенциал за счет достоверного снижения уровня антитромбина III. Кроме того, этот показатель является информативным при оценке динамики течения развившегося ДВС-синдрома и оценке эффективности применявшейся терапии ДВС.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Баркаган З.С. Общие принципы исследования системы гемостаза и анализ новых методов выявления внутрисосудистого свертывания крови // Тер. архив, 1988. — № 5. — С. 104-110.*
2. *Баркаган З.С. Клинико-патогенетические варианты, номенклатура и основы диагностики гематогенных тромбофилий // Пробл. гематол., 1996. — № 3. — С. 5-15.*
3. *Кузник Б.И., Баркаган З.С. Современные представления о процессе свертывания крови, фибринолизе и действии естественных антикоагулянтов // Гематол. и трансфузиол., 1991. — № 11. — С. 22-25.*
4. *Лычев В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. — М., 1993. — 160 с.*
5. *Muller-Berghaus G., Madlener K., Blomback M., Cate J. Pathogenesis, Diagnosis and Therapy of disseminated intravascular fibrin formation // Muller-Berghaus et al. Edit, Elsevier Science Publishers B.V., 1993. — P. 28-56.*
6. *Blauhut B., Necek S., Kramar H. et al. Activity of antithrombin III and effect of heparin on coagulation in shock // Thromb. Res., 1980. — Vol. 19, № 6. — P. 775-782.*
7. *Brandt P. Observations during the treatment of antithrombin-III deficient women with heparin and antithrombin concentrate during pregnancy, parturition and abortion // Thromb. Res., 1981. — Vol. 22, № 1-2. — P. 15-24.*
8. *Schwartz R.S., Bauer K.A., Rosenberg R.D. et al. Clinical experience with antithrombin-III concentrate in treatment of congenital and acquired deficiency of antithrombin // Am. J. Med., 1989. — Vol. 87, Supl. 3B. — P. 53-60.*

Нарушения активности Антитромбина III при хроническом вирусном гепатите В и их коррекция

Р.З. Умурзакова

НИИ гематологии и переливания крови Минздрава Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан

Disturbances of Antithrombin III activity in chronic virus hepatitis B and their correction

R.Z. Umurzakova

Research institute of hematology and blood transfusion of Health Ministry, Tashkent, Uzbekistan

Antithrombin III is natural physiological anticoagulant that synthesizes in liver cells preferentially. It is also the main plasmatic heparin cofactor. Hepatocyte dysfunction promotes the reduction of antithrombin III level and activity results in thrombophylias and hemorrhages. We have studied antithrombin III level and activity in 15 healthy persons and 54 patients with chronic virus hepatitis B.

Key words: *Antithrombin III — chronic virus hepatitis B — hemostasis.*

ВВЕДЕНИЕ

Антитромбин III (АТ-III), синтезирующийся главным образом в печени, является естественным физиологическим первичным антикоагулянтом, на долю которого приходится почти 90% всей антитромбиновой активности крови. АТ-III выполняет также роль основного плазменного кофактора гепарина. Без АТ-III его антикоагулянтное действие почти не проявляется. При дисфункции печеночных клеток уровень и активность АТ-III снижаются, и появляются тромбофилические и геморрагические осложнения [4, 6, 7, 10, 18, 19, 26].

По мнению С. Д. Подымовой, в качестве причин дефицита антикоагулянтов, в частности дефицита и снижения биологической активности АТ-III, можно рассматривать гипопродукцию факторов свертывающей системы печени, в первую очередь зависящую от снижения синтезирующей

функции печени [21]. По данным морфологического исследования и паракоагуляционных тестов, у больных с хроническим вирусным гепатитом В (ХВГ В) интенсивность внутрисосудистого свертывания в микроциркуляторном русле печени выражена незначительно. По мнению ряда авторов, важная роль в возникновении и поддержании длительного внутирисосудистого свертывания (ДВС) принадлежит местным нарушениям в системе гемокоагуляции и фибринолиза [9, 11, 14, 19]. Подавление систем естественных антикоагулянтов, в первую очередь АТ-III, может быть связано с повышенной генерализацией тромбина, а также с усиленным разрушением активированных нейтрофилов эластазой [11, 17, 18].

В связи с нарушением белоксинтезирующей функции у больных с ХВГ В отмечаются изменения показателей гемостаза, выраженность которых пропорциональна степени тяжести болезни.

Целью работы явилось исследование активности АТ-III у больных ХВГ В и особенностей их лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 69 человек в возрасте от 14 до 48 лет: 15 здоровых лиц и 54 больных ХВГ В, находившихся на стационарном лечении и диете № 5. Во всех случаях проводился общий и биохимический анализы крови, определялось содержание билирубина и его фракций, активность АлАТ, АсАТ, общий белок, белковая фракция и показатели тимоловой пробы. На основании клинико-лабораторных исследований умеренная активность ХВГ В установлена у 11 больных, высокая с переходом в цирроз — у 43, из них у 20 без цитолитического синдрома и у 23 — с цитолитическим синдромом. Гиперферментемия отмечена у 23 (42,4%) больных, гипоальбуминемия — у 16 (28,4%), гемолитический компонент — у 19 (35%) больных. У всех пациентов диагностирована анемия средней и тяжелой степени. В 17 случаях выявлена положительная реакция на поверхностный антиген гепатита В (HBsAg).

Активность АТ-III в плазме крови у больных до и после лечения определяли по методу З. С. Баркагана и А. П. Момота. Полученные данные обработаны с помощью компьютерной программы Microsoft Excel с использованием метода вариационной статистики с вычислением t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В плазме крови больных ХВГ В выявлено существенное снижение активности АТ-III, а степень снижения была тесно связана со структурно-функциональными изменениями в печени (**рис. 1**).

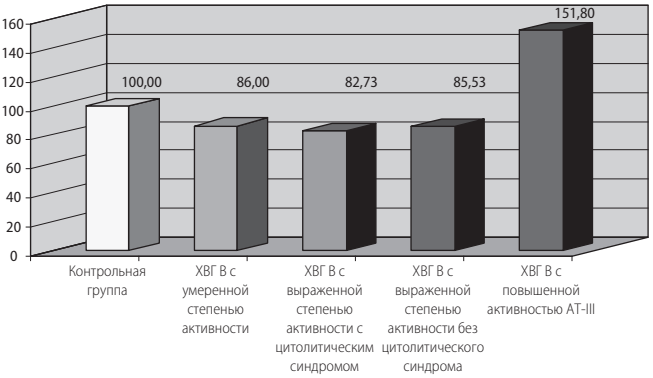


Рис. 1. Активность АТ-III у больных с ХВГ В

При умеренной активности ХВГ В снижение уровня АТ-III было отмечено у 72,7% больных, при высокой — у 80% больных без цитолитического синдрома и у 100% с цитолитическим синдромом.

У больных с умеренной активностью ХВГ В активность АТ-III была ниже, чем в контрольной группе на 14%; с высокой активностью без цитолитического синдрома — на 17,27%; с высокой активностью и с цитолитическим синдромом — на 15,47%. Самое значительное (на 82,73%) снижение АТ-III было обнаружено у больных с высокой активностью ХВГ В без цитолитического синдрома, у которых все симптомы, отражавшие тяжесть течения ХВГ В, были наиболее выражены. Тяжесть состояния таких пациентов была обусловлена выраженным патологическим процессом в пораженной печени.

У 27,3% пациентов с умеренной и у 20% с высокой степенью активности патологического процесса в печени повышение активности АТ-III достигало 151,8%. Активность АТ-III у больных с умеренной активностью ХВГ В была повышена на 64,8% по сравнению с контрольной группой; с высокой активностью с цитолитическим синдромом — на 69,1%; без цитолитического синдрома — на 66,27%.

По мнению некоторых авторов, вероятным механизмом увеличения активности АТ-III могут быть местные процессы активации свертывания крови в печени в связи с локальным тромбообразованием [4, 5, 6, 12]. Другие исследователи подчеркивают важную роль местных нарушений ге-

Таблица 1.

Изменение АТ-III в зависимости от выраженности воспалительного синдрома

Показатель	Тимоловая проба (ЕД)		АТ-III (%)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Повышение АТ	14,0	12,3	152,0	121,5
Понижение АТ с умеренной степенью активности ХВГ В	4,0	3,3	84,8	94,3
Понижение АТ с высокой степенью активности ХВГ В:				
без цитолитического синдрома	4,9	3,8	85,1	99,9
с цитолитическим синдромом	11,1	10,8	85,6	99,0

мокоагуляции и фибринолиза в возникновении и поддержании ДВС [16, 17, 19, 20, 23]. Повышению активности АТ-III способствует, по-видимому, высокая тромбинемия, которая нивелируется после лечения за счет локальных изменений в печени. Этим, вероятно, и можно объяснить снижение на 25,5% функциональной активности АТ-III у двух больных с умеренной и на 20% у четырех пациентов с высокой активностью процесса.

В этиологии хронических вирусных гепатитов важную роль играют гепатотропные вирусы, приводящие к нарушению баланса противо- и провоспалительных цитокинов [2, 3, 17, 27]. Провоспалительные цитокины с многочисленными плейотропными биологическими эффектами оказывают цитостатическое и цитотоксическое действие на вирусинфицированные и опухолевые клетки, регулируют воспалительный ответ на деструкцию тканей и инфекции, вызывая прокоагулянтный эффект [30]. У больных ХГВ с наличием активной репликации вируса уровень фактора некроза опухоли а (ФНОа) в сыворотке крови достоверно выше, чем у больных с интегративной фазой HBV-инфекции [3]. Более значительное повышение концентрации ФНОа в сыворотке крови у больных ХГ вирусной этиологии объясняется прямым стимулирующим влиянием гепатотропных вирусов на синтез цитокина макрофагами печени и самими гепатоцитами. В данном случае избыточная продукция цитокина непосредственно связана с активностью воспалительного процесса и вносит определенный вклад в повреждение печени [3, 25, 27, 30].

Усиленная деструкция клеток крови и гепатоцитов, обусловленная ускоренным апоптозом, способствует поступлению в кровь тромбопластических субстанций, протеолитических ферментов, осколков клеточных мембран, в результате чего нарушается микроциркуляция [8]. Все это поддерживает на постоянном уровне или утяжеляет хронический ДВС-синдром [10, 11, 16, 17].

По данным тимоловой пробы оценивали функциональное состояние печени и поражение ее паренхимы (**табл. 1**).

У двух больных с умеренной активностью патологического процесса в печени и у четырех — с высокой тимоловая проба превышала норму в 3 раза. Несмотря на лечение, она снижалась незначительно, составив 12,3 ЕД. По-видимому, значительное повышение этого показателя было обусловлено тяжелым поражением паренхимы. У больных с умеренной активностью ХВГ В значения тимоловой пробы (4,0 ЕД) свидетельствовали о невыраженном воспалительном синдроме. У пациентов с высокой активностью без цитолитического синдрома значения тимоловой пробы были выше по сравнению с больными с цитолитическим синдромом; после лечения величины тимоловой пробы снижались в 1,2 и 1,3 раза, соответственно, а активность АТ-III повышалась на 11,2 и 17,3%. У больных с высокой активностью ХВГ В с цитолитическим синдромом, а также у пациентов с тяжелой степенью воспалительного синдрома тимоловая проба превышала нормальные значения в 2,8 раза, а после этиопатогенетического лечения снижалась в 1,03 раза. Тем не менее, это значение свидетельствовало о сохранении выраженного воспалительного процесса. В то же время повышение активности АТ-III на 15,7% отражало восстановление белоксинтезирующей функции печени.

ХВГ В сопровождается анемией, в результате которой формируется анемическая гипоксия, вызывающая ухудшение функционального состояния гепатоцитов (**табл. 2**). После лечения уровень гемоглобина у пациентов с умеренной активностью ХВГ В повышался в 1,3 раза, уровень АТ-III — на 13,3%.

У больных с высокой активностью с анемией тяжелой степени содержание гемоглобина повышалось в 1,43 раза, с анемией средней степени — в 1,29 раза. Активность АТ-III у пациентов с тяжелой анемией повышалась на 18,7%, со сред-

Таблица 2.

Изменение АТ-III в зависимости от анемического синдрома

Показатель	Гемоглобин (г/л)		АТ-III (%)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Умеренная степень активности ХВГ В с анемией тяжелой степени	54,0	70,0	84,0	95,6
Высокая степень активности ХВГ В с выраженной степенью активности и анемией тяжелой степени	51,0	73,0	88,0	104,0
Высокая степень активности ХВГ В с выраженной степенью активности и анемией средней степени	73,0	94,0	84,0	99,0

Таблица 3.

Изменение АТ-III в зависимости от гемолитического синдрома

Показатель	Непрямой билирубин (мкмоль/л)		АТ-III (%)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Высокая степень активности ХВГ В:				
с гемолизом эритроцитов	44,5	32,6	84,1	98,4
без гемолиза эритроцитов	9,9	5,9	85,3	100,5
Умеренная степень активности ХВГ В:				
с гемолизом эритроцитов	57,0	29,5	85,3	97,3
без гемолиза эритроцитов	11,4	4,8	86,6	95,4

ней — на 17,3%. Увеличение уровня гемоглобина приводило к снижению гемической гипоксии и, в конечном итоге, к улучшению функционального (белоксинтезирующего) состояния гепатоцитов, а следовательно, и к максимальному повышению активности АТ-III.

У больных ХВГ В нарушение иммунного статуса проявляется выработкой антител против эритроцитов и изменением проницаемости их мембран, что приводит к гемолизу. Уровень непрямого билирубина, который служит показателем гемолиза эритроцитов, у больных с выраженным гемолитическим синдромом достигал 57,0 мкмоль/л. После лечения он снижался до 29,5 мкмоль/л, а активность АТ-III возрастала на 14,1% (**табл. 3**).

У больных с умеренной активностью ХВГ В признаки гемолиза отсутствовали. Среди больных с высокой активностью ХВГ В признаки гемолитического синдрома отмечались у 90%. До лечения уровень непрямого билирубина у них равнялся 44,5 мкмоль/л, после лечения уменьшался в 1,4 раза, составляя 32,6 мкмоль/л, а активность АТ-III возрастала на 17%.

Таким образом, у больных активность АТ-III снижалась прямо пропорционально тяжести патологического процесса в печени: чем выраженнее был воспалительный процесс, тем активнее было локальное тромбообразование. Несмотря на нарушение белоксинтезирующей функции печени, тромбинемия и активность АТ- III повышались по закону взаимного истощения.

В зависимости от лечения больные были разделены на три группы: 15 больных, получавшие только традиционную базисную терапию; 19 больных, получавшие на фоне традиционной базисной терапии кобавит по 0,02 г 2 раза в сутки; 20 больных, получавшие на фоне традиционной базисной терапии трентал по 300 мг внутривенно капельно через день в течение 10 дней.

Как можно видеть (**табл. 4**), у пациентов с ХВГ В после базисного лечения активность АТ-III повышалась на 15,3%, у принимавших на его фоне кобавит — на 16,9% (в 1,43 раза по сравнению с традиционным базисным лечением), а у получавших трентал — на 24,2% (в 1,58 раза).

Препарат кобавит синтезирован в ЦНИЛ ТашФарм и является координационным соединением кобольта с биометилметионинсульфонием, глутаминовой кислотой. Экспериментально установлено, что препарат обладают гепатопротекторным свойством [1]. По холеритическому действию он превосходит эссенциале и силибор. Его стимулирующее влияние на иммунную систему связанно с наличием кобальта, относящегося к микроэлементам, участвующим в построении и регуляции различных ферментативных систем. Кроме того, входящий в его состав витамин U при токсическом поражении печени оказывает антиоксидантное, липотропное действие. Полагают, что входящая в состав кобавита глутаминовая кислота обладает антигипоксическим и иммуномодулирующим свойствами. Препарат, повышая уровень гемогло-

Таблица 4.

Активность АТ-III у здоровых и больных с ХВГ В до и через 10 дней лечения (M±m)

Обследованные	АТ-III (%)	
Практически здоровые	100 %	
Больные с ХВГ В:	До лечения	Через 10 дней лечения
Базисная терапия *(n=15)*	80,4 ± 14,0	92,7 ± 14,0 *
Базисная терапия + кобавит *(n=19)*	85,5 ± 31,0	99,9 ± 62,0 *
Базисная терапия + трентал *(n=20)*	84,4 ± 21,0	104,8 ± 24,0 *

*Примечание: * — p<0,05 по сравнению с показателями до лечения.*

бина и эритроцитов в крови у больных хроническим вирусным гепатитом, способствует улучшению функционального состояния печени [12, 24].

По мнению *А. Ф. Блюгера и соавт.* [7], при вирусных гепатитах важную роль играет гипоксия, которая приводит к активации перекисного окисления липидов (ПОЛ). В качестве фармакопротекторов при гипоксических повреждениях наиболее эффективными считаются препараты, влияющие на биоэнергетические процессы в клетке [13]. Одним из таких препаратов является трентал, оказывающий выраженное антигипоксическое действие и существенно улучшающий энергетический потенциал клетки. По данным *Н. В. Пронко* [18], у больных с острым вирусным гепатитом А и В, получавших трентал, уменьшались выраженность интоксикации и размеры печени, исчезали диспепсические расстройства, сокращался желтушный период и длительность пребывания больного в стационаре. По мнению этого автора, трентал, не обладая антиокислительной активностью, оказывает ингибирующее влияние на ПОЛ опосредованно, путем устранения метаболических изменений, происходящих в печени при гипоксии, которая усиливает процессы ПОЛ.

При вирусном гепатите в связи с поражением эндотелиальных и купферовских клеток нарушается микроциркуляция в зоне поражения. Расстройство транскапиллярного кровообращения в последующем приводит к снижению основной белоксинтезирующей и дезинтоксикационной функции печени. Трентал способствует улучшению реологических свойств крови и снабжению тканей кислородом, а также повышению энергетического потенциала гепатоцитов. Улучшение функциональной (белоксинтезирующей) способности клеток приводит к максимальному (на 24,2%; *p<0,05*) повышению активности АТ-III [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, кобавит в дозе 0,02 г 2 раза в течение 10 дней и трентал в дозе 300 мг внутривенно 1 раз в сутки через день в течение 10 дней в комплексе с традиционной базисной терапией способствуют повышению активности АТ-III, причем применение трентала дает более выраженный эффект.

Анализ полученных результатов позволяет сделать вывод, что как гепатопротектор кобавит, так и улучшающий микроциркуляцию и реологию крови трентал способствуют нормализации метаболических процессов, уменьшению выраженности воспалительных, дистрофических и некротических нарушений, а также пролиферации фиброзной ткани в паренхиме печени, обусловленных ХВГ В.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абдусаматов А. А. Влияние эссенциале, силибора и кобавита на жел-чеобразовательную функцию при токсическом гепатите // Мед. журн. Узбекистана, 1996. — № 2. — С. 24-26.*
2. *Апросина З.С., Борисов В. В., Крель П. Е., Схлянская О. А. Своеобразные течение хронической генерализованной инфекции вируса гепатита «В» // Тер. Арх., 1996. — № 11. — С. 16-19.*
3. *Астахин А.В., Афанасьев С.С., Воробьев А.А. с соавт. Роль цитокинов и альфа-интерферона в патогенезе хронических диффузных заболеваний печени // Вестн. Рос. АМН, 2004. — № 4. — С. 19-23.*
4. *Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. — М., 2001.*
5. *Балуда В.П., Балуда М.В., Деянов И.И. и соавт. Физиология системы гемостаза. Пособие для студентов и слушателей институтов усовершенствования врачей. — М., 1995. — 243 с.*
6. *Бокарев И.Н. Постоянное и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови // Клин. мед., 2000. — Т. 78, № 8. — С. 47-42.*
7. *Блюгер А.Ф., Дудник Л.Б., Майоре А.Я. и соавт. Интенсивность перекисного окисления липидов и его связь с изменениями состава и антиокислительных свойств липидов при остром вирусном гепатите // Вопр. мед. химии, 1985. — Т. 31, Вып. 5. — С. 35-37.*
8. *Буеверов А.О., Тгехонина Е.В., Москалева Е.Ю. с соавт. Апоптоз лимфоцитов и гранулоцитов периферической крови при хронических HBV и HCV-инфекция // РЖГГК, 2000. — № 6. — С. 33-36.*
9. *Воробьев П.А. Синдромы диссеминированного внутри-*

сосудитого свертывания крови. Изд. 2-е. — М.: Ньюдиамид, 1996. — 36 с.

10. Галяутдинов Г.С., Корнилова Ю.Л. Антитромбин III: Физиология и клинические значение // Гематол. и трансфузиол., 2002. — Т. 47, № 6. — С. 31-34.
11. Гильманов А.Ж., Фазлыев М.М. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (лекция) // Клин. лаб. диагн., 2004. — № 4. — С. 25-32.
12. Горчакова А.Н. Фармакология глутаминовой кислоты и ее соединений // Фармакол. и токсикол. Респ. межвед. сб., 1990. — Вып. 25. — С. 10.
13. Жданов И.В., Цвиренко С.В., Барац С.С. и др. Влияние флювастина и его сочетаний с аспирином и трентало м на гемостаз и микроциркуляцию при атреосклерозе // Тер. арх., 2002. — № 8. — С. 9-12.
14. Козловская Н.Л. Тромбофилические состояния // Клин. фармакол., 2003. — Т. 12, № 1. — С. 74-80.
15. Лычев В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицинская книга; Изд-во НГМА, 2001. — 192 с.
16. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. — М.: Триада-Х, 2003. — 904 с.
17. Маммоев С. Н., Лукина Е. А., Левина А. А. и др. Цитокины и острофазные белки сыворотки крови у больных хроническим вирусным гепатитом «С» // Рос. Журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол., 2000. — № 7. — С. 22.
18. Морозов Ю.А. Наследственный и приобретенный дефицит антитромбина III. Клиника, диагностика и лечение с использованием концентрата антитромбина III // Тромбоз, гемостаз и реология, 2004. — № 3 (9). — С. 23-34.
19. Морозов Ю.А., Ройтман Е.В. Концентрат антитромбина III в терапии диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Влияние на выживаемость больных // Тромбоз, гемостаз и реология, 2005. — № 1 (21). — С. 23-34.
20. Панченко Е.П. // Рус. мед. журн., 1999. — Т. 7, № 18. — С. 728-732.
21. Подымова С.Д., Серов А.Н., Серов В.А. с соавт. // Тер. арх., 1990. — Т. 62, № 2. — С. 72-76.
22. Пронько Н.В. Клинико-патогенетическое обоснование использования трентала в комплексной терапии вирусных гепатитов // Сборник научных трудов Министерства здравоохранения БССР. Дифференциальная диагностика и лечение механических желтух и паренхиматозных гепатитов. — Гродно, 1985. — С. 46-53.
23. Сидоркина А.Н., Сидоркина В.Г., Преснякова М.В. Биохимическая основа системы гемостаза и диссеминированное сосудистое свертывание крови. 2-е изд., перераб. — Н. Новгород: НИИТО, 2003. — 100 с.
24. Шекоян В.А., Товмасян В.С., Петросян К.Г., Каляшян К.Х. Влияние глутаминовой кислоты на иммунологические процессы» // Экспер. и клин. мед., 1989. — Т. 29, № 1. — С. 81-83.
25. Afanasjev S.S., Kalinin Y.T., Denisov L.A. et al // 8-th International Congress of Infectious Diseases. — Boston, 1998. — P. 305.
26. Bayston T., Lane D. Antithrombin: Molecular basis of deficiency // Thromb. Haemos., 1997. — Vol. 78. — P. 339-343.
27. Boueverov A.O., Mammaev S.N., Tikhonina E.V. et al // Gut., 2000. — Vol. 47, Suppl. 3. — P. 305.
28. Carreras L.O. // Scand. J. Haemat., 1980. — Vol. 24, Suppl. 1. — P. 64-80.
29. Fourrier F., Chopin C., Huart J.J. et al. Double-bind, placebo-controlled, trial of antitrombin III concentrates in septic shock with disseminated intravascular coagulation // Chest, 1993. — Vol. 104. — P. 882-888.
30. Zylberg H., Rimaniol A.C., Pol S. et al // J. Hepatol., 1999. — Vol. 30. — P. 185-191.

Особенности профилактики венозных тромбозов и тромбоэмболий фраксипарином у больных, перенесших обширные ортопедические операции на нижних конечностях

М.И. Неймарк, И.Е. Зиновьева, А.П. Момот
Алтайский государственный медицинский университет

Peculiar features of deep vein thrombosis and pulmonary embolism prophylaxis in patients undergoing extensive orthopedic surgery

M.I. Neymark, I.E. Zinovieva, A.P. Momot
Altay State Medical University

Different approaches of venous thromboembolism prophylaxis with low molecular weight heparins were studied. 152 patients undergoing extensive orthopedic surgery on legs were divided into three groups: A *(n=51)*, B *(n=52)*, C *(n=49)*. Patients from A and B groups were operated under spinal anesthesia, patients from group C — under general anesthesia. Thromboprophylaxis between patients in groups A and B was differed by the beginning of Fraxiparin use (before or after the operation). We found that Fraxiparin and spinal anesthesia both decreased venous thromboembolism. There was no any difference in hemostasis and frequency of postoperative vein thrombosis between patients undergoing spinal anesthesia (A and B). That is why in such cases the preoperative prophylaxis of venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin is unnecessary because of high risk of epidural hematomes. If risk of venous thromboembolism was high before operation and remains same after that, the thromboprophylaxis must be prolonged for the two months at least.

Key words: *venous thromboembolism prophylaxis — extensive orthopedic surgery — Fraxiparin.*

ВВЕДЕНИЕ

Целью работы явилось изучение различных подходов к гепаринопрофилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТО) при спинальной и общей анестезии у больных, перенесших обширные ортопедические операции на нижних конечностях. Обследовано 152 пациента, среди них было выделено три группы: А — 51, В — 52 и С — 48 больных. Пациенты первых двух групп были оперированы под спинальной анестезией и различались временем начала гепаринопрофилактики (до или после операции). У больных группы С в качестве операционного обезболивания применялась общая анестезия.

Было установлено, что тромбопрофилактика фраксипарином и выбор спинальной анестезии в качестве метода обезболивания способствовали снижению частоты тромбозов глубоких вен. Отсутствие различий в параметрах гемостаза и частоте послеоперационных венозных тромбозов у пациентов групп А и В позволяет исключить применение фраксипарина перед операцией и тем самым снизить риск кровоизлияний в эпидуральное пространство. При стойком наличии факторов риска в пред- и послеоперационном периоде антикоагулянтная профилактика должна быть пролонгирована минимум до двух месяцев.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование носило проспективный характер и было проведено у 152 больных, которые были рандомизированы с использованием генератора случайных чисел на 3 группы [7]. Пациентам групп А *(n=51)* и В *(n=52)* производилась спинальная анестезия бупивакаином. Пациенты группы С *(n=49)* были оперированы под общей анестезией (атаралгезия). Для профилактики ВТО всем пациентов вводили фраксипарин в профилактической дозе в соответствии с массой тела, а также использовали эластическую компрессию нижних конечностей и раннюю активизацию после операции. В группах А и С фраксипарин вводили подкожно за 12 часов до операции и ежедневно на протяжении 10-14 дней послеоперационного периода. У больных в группе В фраксипарин применяли в виде подкожных инъекций только в послеоперационном периоде также на протяжении 10-14 дней после операции. Пациентам, у которых в первые две недели после операции имелись признаки тромбоза (по данным дуплексного исследования вен нижних конечностей) и/или при длительно сохраняющейся тромбинемии, начиная с 10–14 суток и на протяжении 2 месяцев после операции назначали варфарин по принятой схеме под контролем величины международного нормализованного отноше-

ния (МНО), которую поддерживали в диапазоне от 2,0 до 3,0 [5].

Критериями включения в исследование были: возраст от 40 до 80 лет, наличие перелома бедренной кости, предстоящая плановая операция бесцементного эндопротезирования тазобедренного сустава или металлоостеосинтеза бедра.

Критериями исключения являлись: наличие онкологического заболевания, тромбофилий, сахарного диабета, сопутствующей травме инфекции, сердечной недостаточности II Б — III стадии, мерцательной аритмии, обострения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, любого кровотечения или геморрагического диатеза, возраст до 40 или старше 80 лет.

Группы А и В составили только пациенты с адекватной анестезией, не требовавшей потенцирования. У больных группы С анестезию считали адекватной: при отсутствии эпизодов учащения пульса свыше 25 %, повышения $АД_{ср}$ более, чем на 15 %, снижения амплитуды плетизмограммы более, чем на 20 % от исходных величин, при величине диуреза не ниже 0,5 мл/мин и нормальной артерио-венозной разнице объемного содержания кислорода. При выходе хотя бы одного из перечисленных параметров за установленные пределы анестезия считалась неадекватной.

Объем интраоперационной кровопотери, определенный методом взвешивания салфеток, составлял в группе А — 2,4 ± 0,2 мл/кг, в группе В — 2,5 ± 0,2 мл/кг, в группе С — 2,7 ± 0,3 мл/кг. Возмещение кровопотери достигалось переливанием коллоидов в объеме 6,1 ± 0,2 мл/кг и кристаллоидов — 16,3 ± 0,4 мл/кг. Эритроцитарную массу переливали при уровне гемоглобина менее 80-85 г/л и гематокрите менее 25 %.

Группы обследованных больных были сопоставимы по полу, возрасту, массе тела, характеру и продолжительности операции, величине интра– и послеоперационной кровопотери. Все пациенты по степени риска возникновения ВТО относились к группе высокого риска III В [6]. Контрольная группа практически здоровых людей *(n=112)* была сопоставима по полу и возрасту с группами больных, находившимися под наблюдением.

Определение исходных показателей гемостаза проводили за сутки до операции. В дальнейшем показатели коагулограммы исследовали на 1, 5, 10 и 14 сутки, а также спустя месяц после операции. Диагностику тромбозов глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей проводили по клиническим данным и результатам дуплексного исследования. Параллельно на коагулометре фирмы *Amelung «КС 4А»* (Германия) исследовали показатели гемостаза: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ); протромбиновое время (ПВ); определяли МНО с реагентом *«Техпластин»*, имеющим Международный индекс чувствительности 1,1; тромбиновое время (ТВ) и содержание фибриногена *по Клауссу*. Уровень растворимого фибрина в плазме (РФМК) определяли с помощью ортофенантролинового теста *по А.П. Момоту и В.А. Елыкомову* (1987). Кроме того, исследовали активность антитромбина III (АТ III) и уровень плазминогена амидолитическими методами. Во всех случаях использовали наборы реагентов фирмы *«Технология-Стандарт»*. Уровень D-димера в плазме крови определяли полуколичественным латексным методом наборами реагентов фирмы *«Roche»* (Франция). Подсчет количества тромбоцитов в крови производили методом фазовоконтрастной микроскопии [1, 2].

Результаты исследования обрабатывали традиционными способами статистического анализа с помощью пакета стандартных компьютерных программ для статистического анализа [4]. Достоверность различий исследуемых выборочных данных определяли при помощи критерия Стьюдента (t) .

Кроме обследования 152 оперированных больных, дополнительно был проведен ретроспективный анализ 297 историй болезни травматологического отделения МУЗ «Городская больница № 1» г. Барнаула за 1996–2000 гг. Учитывали частоту и сроки возникновения послеоперационных ВТО у больных, перенесших обширные ортопедические операции на нижних конечностях (безцементное эндопротезирование тазобедренного сустава, металлоостеосинтез бедра), которым для профилактики тромбозов применяли только эластическую компрессию нижних конечностей и раннюю активизацию в послеоперационном периоде.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В предоперационном периоде у пациентов был проведен анализ факторов риска по данным анамнеза и объективного обследования. Существенных различий по частоте встречаемости факторов риска развития ВТО в группах А, В и С выявлено не было. Сравнительная характеристика исследованных до операции параметров системы гемостаза представлена в **таблице 1**.

Таблица 1

Результаты исследования системы гемостаза у ортопедических больных до операции (M±m)

Методы исследования	Контроль *(n=112)*	Группа А *(n=51)*	Группа В *(n=52)*	Группа С *(n=49)*	p_{A-B}, p_{B-C}, p_{A-C}
Количество тромбоцитов в крови ($\times 10^9$/л) p_K	232,1±3,7	238,3±5,4 >0,05	224,1±5,8 >0,05	232,4±5,2 >0,05	>0,05
АПТВ (сек) p_K	38,7±0,3	29,1±0,4 <0,001	29,1±0,5 <0,001	29,8±0,5 <0,001	>0,05
Протромбиновое время (сек.) p_K	14,3±0,1	13,6±0,1 <0,001	13,7±0,1 <0,001	13,5±0,1 <0,001	>0,05
Тромбиновое время (сек.) p_K	15,0±0,1	14,3±0,2 <0,001	13,9±0,1 <0,001	14,0±0,2 <0,001	>0,05
Фибриноген (г/л) p_K	2,9±0,1	4,6±0,1 <0,001	4,5±0,1 <0,001	4,5±0,1 <0,001	>0,05
Растворимый фибрин (мг%) p_K	3,0±0,1	12,4±0,2 <0,001	11,7±0,4 <0,001	12,6±0,3 <0,001	>0,05
D-димер > 500 нг/мл (% наблюдений)	0,00	32,0	28,0	28,0	>0,05
Антитромбин III (%) p_K	99,9±1,2	100,3±1,4 >0,05	100,4±1,4 >0,05	101,6±1,4 >0,05	>0,05
Плазминоген (%) p_K	99,8±1,2	101,5±1,5 >0,05	99,9±1,4 >0,05	100,8±1,3 >0,05	>0,05

Примечания: p_K *— различия достоверны по сравнению с контрольной группой;* p_{A-B} *— различия достоверны между группами А и В;* p_{B-C} *— различия достоверны между группами В и С;* p_{A-C} *— различия достоверны между группами А и С.*

Как можно видеть, в предоперационном периоде изменения параметров коагулограммы характеризовались гиперкоагуляционным сдвигом по АПТВ, ПВ и ТВ *(p_K<0,001)* на фоне повышения в крови уровня основных маркеров тромбинемии — РФМК (в 100 % наблюдений) и D-димера (в 28-32 % наблюдений). Однако при этом активность АТ III и уровень плазминогена не отличались от нормальных, что указывало на сбалансированность системы прокоагулянтов с основными компонентами антикоагулянтной и фибринолитической систем. При оценке уровня основных субстратов гемокоагуляции на этом этапе была обнаружена тенденция к гиперфибриногенемии *(p_K<0,001)* при нормальном количестве тромбоцитов в крови. Сравнение результатов тестов по 3 группам обследованных пациентов достоверной разницы между показателями не выявило.

У части оперированных больных по клиническим данным и результатам дуплексного исследования вен нижних конечностей был диагностирован ТГВ бедренно-подколенного сегмента. Данные по частоте возникновения тромбозов свидетельствовали, что, несмотря на применение фраксипарина как до, так и после операции, при использовании общей анестезии (группа С) отмечали наибольшее число послеоперационных ТГВ — 12 % (6 больных) по сравнению со спинальной анестезией, при которой число тромбозов в группе А составляло 6 % (3 пациента) и в группе В — 4 % (2 больных). В целом, частота развития ТГВ во всех группах при проведении гепаринопрофилактики составляла 7,2 %. При этом не было выявлено значительных различий в сроках возникновения ТГВ. Тромбоз был диагностирован у 6 из 11 больных (54 %) в интервале от 2 до 6 суток после операции и у остальных пациентов (46 %) — через 7–12 дней. Результаты сравнения послеоперационных изменений в системе гемостаза у обследованных больных представлены в **таблице 2**.

Показатели гемостаза у больных в первые сутки после операции свидетельствовали об усилении гиперкоагуляционного сдвига, выраженном увеличении уровня маркеров тромбинемии и в той или иной мере снижении активности АТ III и уровня плазминогена, а также числа тромбоцитов в крови. Данные изменения различались своей выраженностью в разных группах больных. Так, признаки более интенсивного внутрисосудистого свертывания, оцениваемого по значениям АПТВ, уровням РФМК и D-димера, наблюдали у больных в группе С, у которых было более выражено снижение активности АТ III и уровня плазминогена, что в целом указывало на более высокий риск развития тромбоза у данных пациентов и подтверждалось результатами дуплексного исследования.

В послеоперационном периоде у всех больных отмечали постепенное восстановление всех параметров гемостаза. При этом нормализация концентрации фибриногена *(p_K<0,001)*, уровня РФМК *(p_K<0,01)* и D-димера в плазме происходила быстрее в группах А и В, чем в группе С.

Таблица 2

Сравнительные результаты исследования системы гемостаза у ортопедических больных (M±m)

Методы исследования	До операции			1 сутки			10 сутки		
	Группа А	Группа В	Группа С	Группа А	Группа В	Группа С	Группа А	Группа В	Группа С
Количество тромбоцитов в крови ($\times 10^9$/л)	238,3±5,4	224,1±5,8	232,4±5,2	185,4±5,3	183,8±4,5	186,5±2,6	240,3±4,1	234,2±4,0	239,2±5,0
АПТВ (сек)	29,1±0,4	29,1±0,5	29,8±0,5	30,2±0,5 p_1^*	29,0±0,4 p_2^*	26,7±0,4	30,0±0,4 p_1^{**}	29,7±0,4 p_2^{**}	28,7±0,3
Протромбиновое время (сек.)	13,6±0,1	13,7±0,1	13,5±0,1	14,2±0,2 p_1^*	14,4±0,1 p_2^*	12,7±0,1	14,1±0,1	14,1±0,1	14,2±0,1
Тромбиновое время (сек.)	14,3±0,2	13,9±0,1	14,0±0,2	13,9±0,2 p_1^*	14,0±0,2 p_2^*	13,1±0,2	13,9±0,1	13,9±0,3	13,9±0,1
Фибриноген (г/л)	4,63±0,12	4,5±0,1	4,5±0,1	4,64±0,21 p_1^*	4,33±0,14 p_2^*	5,33±0,14	4,32±0,11 p_1^{**}	4,21±0,11 p_2^{**}	4,71±0,13
Растворимый фибрин (мг%)	12,4±0,2	11,7±0,4	12,6±0,3	15,7±0,4 p_1^*	16,3±0,4 p_2^*	20,2±0,5	9,3±0,5 p_1^*	10,0±0,4 p_2^*	12,6±0,6
D-димер >500 г/мл (% наблюдений)	32,0	28,0	28,0	77,0 p_1^{***}	75,0 p_2^{***}	96,0	62,0 p_1^{***}	58,0 p_2^{***}	80,0
Антитромбин III, %	100,3±1,4	100,4±1,4	101,7±1,4	88,1±1,9 p_1^{**}	87,7±2,1 p_2^{**}	80,7±1,7	99,5±1,3 p_1^{**}	99,9±1,3 p_2^{**}	93,4±1,7
Плазминоген (%)	101,5±1,5	99,9±1,4	100,8±1,3	92,7±1,6 p_1^*	92,1±1,7 p_2^*	82,8±1,4	100,2±1,5 p_1^{**}	99,5±1,5 p_2^{**}	94,3±1,3

Методы исследования	14 сутки			1 месяц			3 месяца		
	Группа А	Группа В	Группа С	Группа А	Группа В	Группа С	Группа А	Группа В	Группа С
Количество тромбоцитов в крови ($\times 10^9$/л)	236,7±4,0	238,5±3,8	230,3±3,9	235,2±3,8	232,2±3,8	233,9±4,0	233,9±4,0	231,5±3,9	231,9±3,9
АПТВ (сек.)	37,2±0,7	37,5±0,7	35,6±0,6	37,7±0,5	38,9±0,6	37,9±0,6	38,5±0,4	38,2±0,4	38,3±0,5
Протромбиновое время (сек.)	14,1±0,1	14,3±0,1	14,3±0,1	14,1±0,1	14,3±0,1	14,3±0,1	14,2±0,1	14,1±0,1	14,3±0,1
Тромбиновое время (сек.)	14,8±0,1	14,8±0,1	14,8±0,1	14,9±0,1	14,7±0,1	15,0±0,1	15,1±0,1	15,0±0,1	15,0±0,1
Фибриноген (г/л)	3,23±0,09 p_1^*	3,20±0,11 p_2^*	3,9±0,11	3,11±0,10	3,23±0,10	3,03±0,09	2,81±0,11	2,94±0,11	2,95±0,11
Растворимый фибрин (мг%)	4,9±0,4 p_1^{**}	4,9±0,5 p_2^{**}	6,9±0,5	3,0±0,1	3,0±0,1	3,0±0,1	3,0±0,1	3,0±0,1	3,0±0,1
D-димер >500 г/мл (% наблюдений)	28,0 p_1^*	28,0 p_2^*	60,0	6,0	6,0	8,0	0,0	0,0	0,0
Антитромбин III, %	101,7±1,3 p_1^{***}	101,7±1,3 p_2^{***}	96,8±1,6	101,8±1,4	101,8±1,5	100,3±1,6	100,5±1,4	100,2±1,4	99,9±1,4
Плазминоген (%)	100,0±1,7	99,6±1,4	98,7±1,5	101,8±1,7	100,9±1,6	100,0±1,6	100,9±1,4	100,3±1,4	99,9±1,4

Примечания: * — $p < 0{,}001$; ** — $p < 0{,}01$; *** — $p < 0{,}05$; p_1 — различия достоверны между группами А и С; p_2 — различия достоверны между группами В и С.

Учитывая сохраняющийся риск тромбозов и тромбоэмболий (высокий уровень РФМК и D-димера плазмы, замедление кровотока по данным дуплексного исследования), 43 больным (28 %) сроки антитромботической профилактики были продлены путем перевода с фраксипарина на варфарин по общепринятому методу [3]. В группе А варфарин получали 10 (20 %) пациентов, в группе В — 11 (21 %) и в группе С — 22 (45 %) больных. Клинически и по данным лабораторного обследования во время терапии варфарином (на протяжении 2–3 месяцев после операции) случаев ВТО не наблюдали.

Таким образом, при использовании общей анестезии, несмотря на профилактическое применение фраксипарина, сохранялся высокий риск развития тромбоза, реализовавшийся в более высокой частоте эпизодов ТГВ. Такие пациенты чаще нуждались в пролонгированной антикоагулянтной профилактике с применением варфарина.

При спинальной анестезии с профилактическим применением фраксипарина (группы А и В) тромбогенный риск был значительно меньшим и сопровождался меньшей частотой возникновения венозных тромбозов *($p_{A-C}<0,05$; $p_{B-C}<0,05$)*.

Спорность вопроса о целесообразности профилактического назначения низкомолекулярных гепаринов (НМГ) до операции под спинальной анестезией обусловила необходимость сравнения риска и частоты венозных тромбозов. По частоте возникновения послеоперационных ТГВ различий между группами А и В выявлено не было *($p_{A-B}>0,05$)*. Не установлено и достоверных различий по объему интра- и послеоперационной кровопотери. По всем исследуемым параметрам коагулограммы сколько-нибудь существенных различий также не наблюдали. Следовательно, по нашим данным, учитывая результаты объективного исследования и лабораторных показателей гемокоагуляции, введение НМГ после операции можно считать достаточным и обоснованным для профилактики послеоперационных ВТО. Тем самым снижается риск кровоизлияний в эпидуральное пространство.

Проведенный ретроспективный анализ подтвердил высокую вероятность возникновения ВТО и необходимость проведения гепаринопрофилактики у данной категории больных. В частности, при анализе 297 историй болезни было обнаружено, что без гепаринопрофилактики ВТО возникали в послеоперационном периоде у 59 больных (20 %). Из них у 7 пациентов (11 %) была диагностирована тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), что составляло 2,3 % от общего числа больных. В большинстве (71 %) случаев ТЭЛА приводила к летальному исходу. У 36 пациентов (61 %) ВТО развивались на 7–14 сутки послеоперационного периода. У 9 больных (15 %) они были диагностированы в более ранние сроки, а у 14 пациентов (24 %) — на протяжении от 2 до 4 недель после операции, что свидетельствовало о целесообразности пролонгирования антитромботической профилактики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тромбопрофилактика фраксипарином у больных, перенесших обширные ортопедические операции на нижних конечностях, наряду с бинтованием и ранней активизацией в послеоперационном периоде, способствует в целом снижению частоты тромбозов глубоких вен в 2,5 раза. Сравнительное исследование показателей гемостаза и частоты эпизодов тромбозов глубоких вен у этой категории больных выявило, что, несмотря на профилактическое введение фраксипарина, более высокий риск венозных тромбоэмболий возникает после общей анестезии по сравнению со спинальной анестезией. Отсутствие различий в тромбогенных сдвигах гемокоагуляции и частоте послеоперационных тромбозов глубоких вен у пациентов с началом введения фраксипарина до операции и после операции с использованием спинальной анестезии, а также высокий риск кровоизлияний в эпидуральное пространство позволяет исключить у них введение фраксипарина перед оперативным вмешательством. При стойком наличии факторов риска в пред– и послеоперационном периоде антикоагулянтная профилактика должна быть пролонгирована минимум до двух месяцев.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Баркаган З.С. Очерки антитромботической фармакопрофилактики и терапии. — М., 2000. — 142 с.*
2. *Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. — М.: Ньюдиамед, 2001. 296 с.*
3. *Баркаган З.С., Момот А.П., Тараненко И.А., Шойхет Я.Н. Основы пролонгированной профилактики и терапии тромбоэмболий антикоагулянтами непрямого действия (показания, подбор доз, лабораторный мониторинг). Методические указания. — М.: Ньюдиамед, 2003. — 48 с.*
4. *Колядо В.Б., Плугин С.В., Дмитриенко И.М. Медицинская статистика: Методическое пособие. — Барнаул, 1998. 152 с.*
5. *Ольбинская Л.И., Гофман А.М. Лечение и профилактика тромбозов. — М.: Вагриус, 2000. — 196 с.*
6. *Российский Консенсус «Профилактика послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений». — Москва, 2000. — 20 с.*
7. *Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. — М.: Медиа Сфера, 1998. — 352 с.*

Состояние гемостаза плода во втором триместре беременности

А.В. Макогон, И.В. Пикалов, Д.Г. Браим, И.В. Андрюшина, А.В. Ефремов
Новосибирская государственная медицинская академия, МУЗ Городская клиническая больница № 1, Новосибирск

Fetuses' hemostasis in second pregnancy trimester

A.V. Makogon, I.V. Pikalov, D.G, Braim, I.V. Andrushina, A.V. Efremov
Novosibirsk State Medical Academy, City clinical hospital № 1, Novosibirsk

Blood coagulation parameters (activated partial prothrombin time, prothrombin time, fibrinogen, antithromdin III, protein C, plasminogen, platelet factor 4, beta-thromboglobulin, von Willebrand factor, thromin-antithrombine complex, D-dimer) were determined in 12 healthy fetuses from 24 to 28 weeks' gestation and compared with those of 15 preterm newborns, 18 normal full-term newborns and 20 adult controls. Fetuses' hemostasis was characterized by prolonged activated partial prothrombin time and similar to newborns and adult level of fibrinogen. Other parameters were lower in comparison with newborns and adults.

Key words: *fetuses' hemostasis — blood coagulation parameters*

ВВЕДЕНИЕ

Значимость пренатальной диагностики трудно переоценить, поскольку установлено, что за последние 10 лет заболеваемость детей возросла на 31,9%, количество врожденных аномалий увеличилось в 2,5 раза, значительно выросло число детей-инвалидов [1, 2]. Изменение репродуктивного поведения человека и связанные с этим демографические проблемы привели к созданию системы периконцепционной профилактики, пренатальной диагностики и понятия «плод как пациент» [3].

Ведущими в структуре младенческой заболеваемости и смертности остаются состояния, возникающие в перинатальном периоде, и врожденные аномалии развития, составляющие более ⅔ всех причин, а в структуре перинатальной смертности ведущее место занимают гипоксия и асфиксия плода в родах [4].

В настоящее время самым распространенным неинвазивным методом оценки состояния плода и гемодинамики фетоплацентарного комплекса в целом является допплерография. Недостатком метода является его низкая чувствительность [5, 6]. Однако эффективных методов лечения нарушений фетоплацентарного кровотока не разработано [6]. В патогенезе нарушений кровообращения одна из ведущих ролей принадлежит системе гемостаза [7, 8].

Онтогенез системы гемостаза плода изучен достаточно подробно. Интенсивные исследования в этой области начались с момента внедрения в практику кордоцентеза, который выполнялся с целью пренатальной диагностики, а также лечения некоторых состояний плода [9, 10, 11].

В предыдущих исследованиях основное внимание было уделено изучению факторов свертывания крови плода, наследственных нарушений системы гемостаза [12, 13, 14]. Не связанные с наследственным фактором изменения параметров свертывающей и противосвертывающей систем плода при различных нарушениях его развития, фетоплацентарной недостаточности изучены недостаточно. Для диагностики и определения роли изменений системы гемостаза в патогенезе нарушения внутриутробного развития плода необходимо определить нормальные параметры для плода. Цель настоящего исследования состояла в изучении гемостазиологического статуса плода при нормально протекающей беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследовали кровь 12 плодов (группа 1) со сроком гестации 24–28 недель (в среднем — 25 недель и 5 дней). Пренатальную диагностику проводили с целью пренатального кариотипирования. Во всех случаях получен нормальный кариотип, беременности протекали без осложнений и завершились самопроизвольными срочными родами. Течение неонатального периода у детей было физиологическим.

Кровь плода получали путем кордоцентеза, который выполняли в условиях операционной родильного дома под местной анестезией двуигольным методом (иглы 18G и 22G), «свободной рукой», трансамниальным доступом к вене пуповины на свободном участке [15, 16]. После пункции вены пуповины из иглы 22G извлекался мандрен, кровь плода набирали в шприц (1,5 мл), затем (0,9 мл) смешивали с 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении 9:1 (кровь/цитрат). Для иссле-

дования тромбоцитарного фактора 4 и β-тромбоглобулина использовали STAD-пробирки. Кровь центрифугировали в течение 15 минут при 3000 об/мин (2000 g), обедненную тромбоцитами плазму замораживали при –18°С и исследовали в течение 3–5 дней. Осложнений после кордоцентеза (брадикардия у плода, кровотечение из стенки матки в полость амниона) не было.

Проводили оценку качества полученных таким образом проб крови. Трансамниальный доступ и пункция свободной петли пуповины под эхографическим контролем исключали контаминацию кровью матери [15]. Для дополнительной верификации выполняли общий анализ крови плода с определением лейкоцитарной формулы, которая была характерна для плода (преобладание лимфоцитарного ростка), и групповой принадлежности крови плода [17, 18].

Примесь околоплодных вод может влиять на показатели гемостаза, так как воды активируют факторы V и VIII. Контаминацию околоплодными водами исключали посредством определения амниоцитов в окрашенном мазке крови (их не было), содержания гемоглобина плода (он соответствовал гестационному сроку), а также уровня хорионического гонадотропина (ХГ) иммуноферментным методом. Концентрация ХГ в водах превышает концентрацию в крови плода в 100 раз, что позволяет выявлять небольшие примеси околоплодных вод в образцах пуповинной крови [19, 20].

Группы сравнения были представлены недоношенными новорожденными (группа 2, *n=15*), доношенными новорожденными (группа 3, *n=18*) и здоровыми донорами крови (группа 3, *n=20*). Средняя масса недоношенных новорожденных составила 1990 ± 150 г. Неонатальный период у недоношенных новорожденных протекал без тромбогеморрагических осложнений, а у доношенных был физиологическим.

Определяли следующие показатели системы гемостаза:

1. «Клоттинговые» тесты — активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ); протромбиновое время (ПВ), (ISI-1,5); фибриноген (ФГ) — проводили на автоматическом коагулометре «Instrumentations Laboratory» — 200 (США).
2. Фотометрические тесты — активность антитромбина III (АТ III); активность протеина С (ПС-ак); активность плазминогена (ПГ) — осуществляли наборами Instrumentations Laboratory (США) и Stago (Франция) на автоматическом биохимическом анализаторе Abbott Alisey.
3. Иммуноферментные тесты — тромбоцитарный фактор 4 (пФ 4); β-тромбоглобулин (β-ТГ); фактор Виллебранда (ФВ); комплекс тромбин — антитромбин III (ТАТ); Д-димер (Д-д); концентрация (антиген) протеина С (ПС-аг) — определяли тест-системами Behring (ФРГ) и Stago (Франция) на иммуноферментном фотометре планшетного формата Multiscan Ascent (Thermo-Labsystems, Финляндия) при длине волны 492 нм.

Во всех случаях было получено информированное согласие пациентов. Исследования выполнены в соответствии с декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека» (Хельсинки, 2000).

Математическая обработка полученных результатов проводилась методами описательной, параметрической и непараметрической статистики на персональном компьютере с использованием программы «STATISTICA 6.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительная оценка гемостазиологического статуса плодов, недоношенных, доношенных новорожденных и здоровых доноров выявила отличия как количественных, так и функциональных параметров системы гемостаза плода на 24–28 неделях гестации (**табл. 1**).

Такие показатели как АПТВ, пФ-4, β-ТГ, ФВ, ТАТ, Д-д в группе 1 (плоды) достоверно отличались от соответствующих показателей других групп (*p<0,01; p<0,05*), при этом значения ПВ, АТ-3, ПС-аг, ПС-ак и ПГ у плодов (группа 1) и недоношенных новорожденных (группа 2) достоверно не различались. Однако полученные данные в этих двух группах с высоким уровнем достоверности (*p<0,01*) были отличны от групп сравнения 3 (доношенные новорожденные) и 4 (здоровые доноры) [21, 22]. Интересно, что фибриноген в течение изучаемого периода онтогенеза оставался неизменным и не менялся, начиная с 24 недель гестации.

Гемостазиограмма плода 24–28 недель гестации характеризовалась более высокими показателями АПТВ по сравнению с другими группами. Все остальные параметры в группе 1 находились на более низком уровне по сравнению с доношенными новорожденными и здоровыми донорами,

Таблица 1.

Показатели системы гемостаза в группах сравнения

Показатели	Плоды *(n=12)*	Новорожденные		Доноры *(n=20)*	Pu
		недоношенные *(n=15)*	доношенные *(n=18)*		
Группа	1	2	3	4	
АПТВ (сек.)	96,25 ± 1,27	86,5 ± 1,21	57,2 ± 1,35	32,6 ± 1,09	P_{1-2}<0,05 P_{1-3}<0,01 P_{1-4}<0,01
ПВ (сек.)	39,38 ± 1,94	34,2 ± 1,65	21,9 ± 1,27	12,7 ± 0,91	P_{1-3}<0,01 P_{1-4}<0,01
ФГ (г/л)	2,82 ± 0,1	2,7 ± 0,14	2,74 ± 0,09	2,82 ± 0,12	
пФ-4 (Ед/мл)	6,57 ± 0,11	9,7 ± 0,54	12,8 ± 0,3	7,1 ± 0,16	P_{1-2}<0,05 P_{1-3}<0,01 P_{1-4}<0,05
β-ТГ (нг/мл)	32,66 ± 0,3	55,8 ± 0,76	74,6 ± 0,81	37,5 ± 0,35	P_{1-2}<0,01 P_{1-3}<0,01 P_{1-4}<0,01
ФВ-аг (%)	87,64 ± 1,2	126,2 ± 2,31	152,8 ± 2,42	101,8 ± 1,98	P_{1-2}<0,01 P_{1-3}<0,01 P_{1-4}<0,05
ТАТ (нг/мл)	1,26 ± 0,04	1,87 ± 0,1	2,47 ± 0,13	1,54 ± 0,08	P_{1-2}<0,01 P_{1-3}<0,01 P_{1-4}<0,01
Д-д (нг/мл)	218,73 ± 11,52	309 ± 18,64	689 ± 17,09	350 ± 14,57	P_{1-2}<0,01 P_{1-3}<0,01 P_{1-4}<0,01
АТ-III (%)	24,49 ± 0,72	25,6 ± 0,83	51,2 ± 1,22	100,4 ± 2,74	P_{1-3}<0,01 P_{1-4}<0,01
ПС-аг (%)	30,62 ± 0,55	31,2 ± 0,62	49,3 ± 0,83	98,5 ± 1,82	P_{1-3}<0,01 P_{1-4}<0,01
ПС-ак (%)	17,52 ± 0,49	17,5 ± 0,67	48,9 ± 1,01	97,8 ± 1,13	P_{1-3}<0,01 P_{1-4}<0,01
ПГ (%)	25,85 ± 0,47	26,5 ± 0,41	49,4 ± 0,79	98,6 ± 1,51	P_{1-3}<0,01 P_{1-4}<0,01

Примечания: АПТВ — активированное парциальное тромбопластиновое время; ПВ — протромбиновое время; ФГ — фибриноген; пФ-4 — тромбоцитарный фактор 4; β-ТГ — β-тромбоглобулин; ФВ-аг — антиген фактора Виллебранда; ТАТ — комплекс тромбин–антитромбин III; Д-д — Д-димер; АТ III — антитромбин III; ПС-аг — концентрация (антиген) протеина С; ПС-ак — активность протеина С; ПГ — плазминоген; P_U — достоверность различий показателей в группах (U — непараметрический критерий Вилкоксона-Манна-Уитни).

что отражало особое физиологическое состояние свертывающей, противосвертывающей систем и системы фибринолиза в изучаемый период внутриутробного развития плода.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние 15–20 лет довольно интенсивно изучаются различные аспекты внутриутробного развития плода. Это связано прежде всего с успехами ультразвуковой диагностики и развитием методов пренатального исследования плода с высоким уровнем безопасности [16, 23].

Состояние плода характеризуется особыми, отличными от новорожденного и взрослого, физиологическими параметрами, обеспечивающими оптимальные условия его внутриутробного существования и развития [24, 25]. Результаты исследования позволяют сделать вывод о более низком коагуляционном и антикоагуляционном потенциале у плода, что соответствует данным, полученным другими авторами [25, 26].

В отличие от других авторов, в нашем исследовании отмечено стабильное, на уровне взрослых доноров, содержание фибриногена у плода [10, 26]. Кроме того, нами обнаружены более низкие показатели Д-д и ТАТ у плода по сравнению с доношенными и недоношенными новорожденными, что свидетельствовало о меньшей степени тромбинемии и внутрисосудистого свертывания крови. Данный феномен может объясняться тем, что роды для плода характеризуются напряженным периодом адаптации к внеутробной жизни (родовой стресс, переход от плацентарного кровообращения к легочному, воздействие «бактериального пресса», физиологический гемолиз эритроцитов и лейкоцитов, полицетемия и др.), а также тромбозами утративших свое значение магистральных сосудов пуповины.

ВЫВОДЫ

1. Система гемостаза плода на 24–28 неделях гестации характеризуется особой физиологической нормой, для которой характерны более низкие показатели как свертывающей, так и противосвертывающей систем, находящихся в равновесном состоянии, что обеспечивает оптимальные условия развития плода.
2. Уровень физиологической тромбинемии у плода ниже, чем у доношенных и недоношенных новорожденных.
3. Изучение гемостазиологического статуса плода позволяет определить как физиологическую норму, так и значимость изменений этих показателей в развитии перинатальной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Таболин В.А, Харченко В.И., Лисичкин Г.С. и соавт. Взаимосвязь экономического положения современной России с уровнями смертности, продолжительности жизни и показателями здоровья населения // Педиатрия, 2003. — № 3. — С. 66-91.*
2. *Вельтищев Ю.Е. Актуальные направления научных исследований в педиатрии // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2003. — № 1. — С. 5-11.*
3. *Профилактика и пренатальная диагностика врожденной ипатологии плода и новорожденного. Пособие для врачей / Под ред. Кулакова В.И., Барашнева Ю.И., Бахарева В.А. и.др. — Москва, 2003. — 48 с.*
4. *Шарапова О.В. Состояние и перспективы развития акушерской и неонатологической помощи в стране // Педиатрия, 2003. — № 1. — С. 7-14.*
5. *Савельева Г.М., Панина О.Б., СичинаваЛ.Г. и соавт. Перинатальный период и его значение в развитии плода и новорожденного // Акушерство и гинекология, 2004. –№ 2. — С. 60-62.*
6. *Юдина Е.В., Турин Ю.Л., Васильева Е.Ю. и соавт. Допплерография в акушерстве: итоги Российского мультицентрового исследования // Пренатальная диагностика, 2003. — Т. 2, № 3. — С. 206-214.*
7. *Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. — М.: Медицина, 1988. — 528 с.*
8. *Иванов Е.П. Руководство по гемостазиологии. — Минск.: Беларусь, 1991. — 302 с.*
9. *Daffos F., Capella-Pavlovsky M., Forestier F. Fetal blood sampling via the umbilical cord using a needle guided by ultrasound. Report of 66 cases // Prenat. Diagn., 1983. — Vol. 3. — P. 271-277.*
10. *Forestier F., Daffos F., Galacteros F. et al. Hematological values of 163 normal fetuses between 18 and 30 weeks of gestation // Pediatr. Res., 1986. — Vol. 20. — P. 342-346.*
11. *Эхография в акушерстве и гинекологии. Теория и практика. 6-е изд. В II частях. Часть вторая /Под ред. А. Флейшера, Ф. Мэнинга, П. Дженти, Р. Ромеро: Пер. с англ. — М.: ВИДАР, 2004. — Р. 151-171.*
12. *Reverdiau-Moalic P., Delahousse B., Body G. et al. Gruel Evolution of Blood Coagulation Activators and Inhibitors in the Healthy Human Fetus // Blood, 1996. — Vol. 88, № 3. — P. 900-906.*
13. *Terwiel J., Veltkamp J.J., Bertina R.M., Muller H.P. Coagulation factors in the human fetus of about 20 weeks of gestational age // Br. J. Haematol., 1980. — Vol. 45. — P. 641-650.*
14. *Manco-Johnson M.J. Development of hemostasis in the fetus // Thromb. Res., 2005. — Vol. 115, Suppl 1. — P. 55-63.*
15. *Михайлов А.В. Внутриматочные вмешательства под ультразвуковым контролем во время беременности // Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / Под ред. Митькова В.В., Медведева М.В. Том 2. — М.: ВИДАР, 1996. — С. 280-303.*
16. *Петриковский Б.М., Медведев М.В., Юдина Е.В. Врожденные пороки развития: пренатальная диагностика и тактика. 1-е изд. — М.: РАВУЗДПГ, Реальное время, 1999. — 256 с.*
17. *Останин А.А., Макогон А.В., Леплина О.Ю. с соавт. Показатели иммунитета плода в ранней диагностике внутриутробной инфекции // Медицинская иммунология, 2001. — Т. 3, № 4. — С. 515-524.*
18. *Forestier F., Daffos F., Catherine N. et al. Developmental Hematopoiesis in Normal Human Fetal Blood // Blood, 1991. — Vol. 77, № 11. — P. 2360-2363.*
19. *Forestier F., Cox W.L., Daffos F., Rainaut M. The assessment of fetal blood samples // Am. J. Obstet. Gynecol., 1988. — Vol. 158. — P. 1184-1188.*
20. *Эхография в акушерстве и гинекологии. Теория и практика. 6-е изд. В II частях. Часть вторая / Под ред. А. Флейшера, Ф. Мэнинга, П. Дженти, Р. Ромеро: Пер. с англ. — М.: ВИДАР, 2004. — Р. 119-121.*
21. *Пикалов И.В. Механизмы, диагностика и пути коррекции важнейших нарушений гемостаза у недоношенных новорожденных: Автореф. дис...д-ра мед. наук. — Барнаул, 1998. — 34 с.*
22. *Пикалов И.В., Чупрова А.В., Браим Д.Г. Особенности системы гемостаза у глубоко недоношенных новорожденных // Сибирский Консилиум, 2004. — № 4. — С. 14-19.*
23. *Макогон А.В., Семенова Т.А., Бородина Е.В., с соавт. Осложнения инвазивных методов пренатальной диагностики // Актуальные вопросы современной медицины. Сборник материалов XV научно-практической конференции врачей 26-27 апреля 2005 г. — Новосибирск, 2005. — С.67-68.*
24. *Таболин В.А., Володин Н.Н., Дегтярева М.В. с соавт. Актуальные вопросы перинатальной иммунологии // Intern. J. Immunorehabilitation, 1997, № 6. — С. 112-122.*
25. *Reverdiau-Moalic P., Delahousse B., Body G., Bardos P., Leroy J., Gruel Y. Evolution of blood coagulation activators and inhibitors in the healthy human fetus // Blood, 1996. — Vol. 88, № 3. — P. 900-906.*
26. *Manco-Johnson M.J, Jacobson L.J., Hacker M.R. Development of coagulation regulatory proteinsin the fetal and neonatal lamb // Pediatric. Research, 2002. — Vol. 52, № 34. –P. 3580-3589.*

Роль генетического мониторинга системы гемостаза при тяжелом течении острого ДВС-синдрома

Н.А. Воробьева [1], С.И. Капустин [2]

Северный Государственный медицинский университет [1], Архангельск, РосНИИ гематологии и трансфузиологии [2], Санкт-Петербург

Role of genetic hemostasis monitoring in serious case of acute DIC-syndrom

N.A. Vorobiov [1], S.I. Kapustin [2]

North state medical university[1], Arkhangelsk, Russian Research Institute of hematology and transfusiology[2], St. Petersberg

We have studied the hereditary predisposition of hemostasis in arising of serious cases of acute DVI-syndrome. We estimated some variants of genetic polymorphous in coagulation and fibrinolysis factors and found the possibility of genetic determination in progressing of acute DIC-syndrome.

Key words: *acute DIC-syndrome — inhibitor of plasminogen I type activator — thrombophylia — hereditary predisposition*

ВВЕДЕНИЕ

Учитывая единые патогенетические механизмы внутрисосудистого свертывания крови при ДВС-синдроме и наследственных коагуляционных тромбофилиях, мы посчитали возможным провести поиск генетически детерминированной предрасположенности к фульминантному развитию и тяжелому течению острого ДВС-синдрома и, как следствие, к прогрессированию синдрома **полиорганной недостаточности** (ПОН). Решение этой задачи состояло в поиске молекулярно-генетических полиморфизмов, определяющих наследственную детерминированность к тяжелому течению ДВС-синдрома. Иными словами, было решено проверить предположение, что клиническому проявлению острого ДВС-синдрома у части больных может способствовать наличие генетических полиморфизмов в системе гемостаза, создающих повышенный риск развития неконтролируемого внутрисосудистого свертывания крови. В связи с этим мы провели молекулярно-генетическое исследование по обнаружению у больных генетических полиморфизмов в системе фибринолиза и гена фибриногена, указывающих на наследственное тромбофилическое состояние.

Под **генетическим полиморфизмом** в настоящее время понимают наличие в популяции нескольких различных вариантов гена (аллелей), которые способны оказывать неодинаковое влияние на качественные или количественные характеристики кодируемого белкового продукта [2]. Данный феномен рассматривается как «псевдонормальное» явление, поскольку большинство генов человека являются полиморфными и отдельные аллельные варианты широко распространены в популяции.

Функционально значимые генетические полиморфизмы могут являться причиной патологических изменений в системе гемостаза и обусловливать повышенную предрасположенность индивида к развитию тромбоза. Для реализации тромботического явления при наличии генетической предрасположенности имеет значение провоцирующее воздействие (приобретенные или сопутствующие факторы риска — операции, травмы, воспаление, кровотечение и др.).

Обследование больных с острым ДВС-синдромом показало, что в отдельных случаях, несмотря на проведение полного комплекса интенсивной терапии, сохранялась упорная депрессия фибринолитической активности плазмы, которая положительно коррелировала со степенью выраженности, тяжести тромбинемии и ПОН, которая при этом становилась ведущим признаком и определяла тяжесть течения основного заболевания и его исход.

Проводя молекулярно-генетические исследования, мы стремились определить:

1) наличие корреляции между полиморфными вариантами **генов-кандидатов** тромбофилического состояния и выраженностью симптомов ДВС-синдрома и ПОН;
2) особенности течения и исхода острого ДВС-синдрома при носительстве определенного молекулярно-генетического полиморфизма;
3) специфику интенсивной терапии острого ДВС-синдрома при наличии наследственного тромбофилического состояния.

Учитывая, что одним из определяющих гемостазиологических показателей тяжелого течения ДВС-синдрома в нашем исследовании являлось

Таблица 1.

Характеристика гена-кандидата

Полиморфизм	Хромосома	Тип полиморфизма	Аллель
Ген ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) –675 4G/5G	7 в диапазоне q21.3–q22	инсерция/делеция	4G, 5G
Ген фибриногена –455G→A	4 в диапазоне q23–q32	нуклеотидная замена	G, A

снижение активности фибринолиза на фоне выраженной тромбинемии, мы посчитали возможным провести поиск наследственно-детерминированного нарушения в белках крови, являющихся ингибиторами протеиназ.

Известно, что циркулирующий тромбин может уменьшать эндогенный фибринолитический потенциал путем стимуляции высвобождения ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) из тромбоцитов и эндотелия [10]. В этой связи наибольший интерес вызывают полиморфные варианты генов фактора I (–455G/A) и ингибитора активатора плазминогена I типа (PAI-1, –675 4G/5G), ассоциированные с вариацией уровней этих белков в плазме [4, 14]. В настоящее время хорошо изучены четыре ингибитора активатора плазминогена (PAI): PAI-1, PAI-2, PAI-3 и протеаза — nexin. Следует отметить, что именно PAI-1 обеспечивает до 60 % всей ингибиторной активности по отношению к активаторам плазминогена в плазме крови, тем самым определяя в большинстве случаев регуляцию и активность фибринолиза. Кроме того, известна и доказана роль повышенного уровня PAI-1 при гематогенных тромбофилиях, при которых некоторыми авторами именно PAI-1 отводится ведущая роль в регуляции клинически значимого фибринолиза [10, 13].

Организация и экспрессия гена PAI-1. Ген PAI-1 локализуется на 7 хромосоме в диапазоне q21.3–q22. Его размер составляет 12 300 нуклеотидных пар, которые организованы в девять экзонов, разделенных восемью интронами. Молекула PAI-1 состоит из 379 аминокислот. Ингибиторы активаторов плазминогена являются гликопротеинами. По механизму ингибирования активаторов плазминогена они принадлежат к суперсемейству серпинов.

В настоящее время с повышением концентрации PAI-1 в плазме связывают варианты полиморфизма гена PAI-1 (специфические аллели). К ним относятся: Hind III рестрикционный полиморфизм; (CA)n — полиморфизм, связанный с тандемными повторами двух нуклеотидов (CA), и полиморфизм 4G/5G в промотерном участке гена, обусловленный инсерцией/делецией единичного нуклеотида — гуанидина, в позиции –675. Характеристика известных вариантов полиморфизма **4G/5G** в промоторе PAI-1 и –455G/A в гене фибриногена представлена в **таблице 1**.

В настоящее время существует мнение, что полиморфизм 4G/5G в промоторе PAI-1 ассоциируется с повышенной активностью PAI-1 и, как следствие, снижением активности фибринолиза [10]. При гомозиготном носительстве 4G-аллеля отмечается более высокая активность PAI-1, то есть вариант 4G/4G ассоциируется с наибольшей активностью PAI-1, а вариант 5G/5G — с нормальной или низкой [3, 11].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наше исследование типа «случай — контроль» проведено на выборке 56 больных (26 мужчин и 30 женщин) с острым ДВС-синдромом при наличии лабораторно подтвержденной депрессии активности фибринолиза и выраженной полиорганной дисфункцией (группа А). Группа сравнения (Б) была представлена 12 больными с ДВС-синдромом (7 мужчин и 5 женщин) с сохраненной фибринолитической активностью. Частоты генотипов в группах мужчин и женщин значимо не различались. Для определения частоты распределения генотипов были обследованы 18 практически здоровых лиц, соответствующих по полу и возрасту исследуемой группе больных и проживающих в г. Архангельске (группа контроля).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные о распределении изученных вариантов полиморфизмов указанных генов представлены в **таблице 2**.

Наиболее интересными и важными нам представляются результаты исследования генотипов PAI-1. В представленной выборке больных группы А распределение вариантов гентотипа PAI-1 было следующим: у 19 (33,9 %) больных присутствовал генотип 4G/4G; у 29 (51,8 %) — генотип 4G/5G;

Таблица 2.

Распределение вариантов полиморфизмов PAI-1 и фибриногена у больных с ДВС-синдромом

Вариант	Частота генотипов (%)		
	Группа А *n=56*	Группа Б *n=12*	Контроль *n=18*
Полиморфизм гена PAI-1 –675 4G/5G			
–675 4G/4G — гомозиготный полиморфизм –675 4G/5G — гетерозиготный полиморфизм –675 5G/5G — отсутствие полиморфизма	19 (33,9) 29 (51,8) 8 (14,3)	0 1 (8,3) 11 (91,7)	0 1 (5,5) 17 (94,5)
Полиморфизм гена фибриноген –455G→A			
–455G/G — отсутствие полиморфизма –455G/A — гетерозиготный полиморфизм –455A/A — гомозиготный полиморфизм	36 (64,3) 15 (26,8) 5 (8,9)	10 (83,3) 2 (16,7) 0	16 (88,9) 2 (11,1) 0

у 8 (14,3 %) — 5G/5G; уровень гетерозиготности составлял 51,8 %. В группе Б соотношение вариантов отличалось от предыдущей выборки: генотип 4G/4G не был обнаружен; 4G/5G — 1 случай (8,3 %); 5G/5G — 11 (91,7 %); уровень гетерозиготности — 8,3 %. Интересно, что частота гомозиготного носительства аллеля –675 4G гена PAI-1, ассоциированного с депрессией фибринолиза, была достоверно выше ($p < 0,001$) в группе больных с более тяжелым течением ДВС-синдрома, обусловленным ПОН.

Мы проанализировали относительные риски смерти у исследованных больных с острым ДВС-синдромом, связанные с наличием вариантов полиморфизмов 4G/4G, 4G/5G, 5G/5G в гене PAI-1 –675 4G/5G, в группах А и Б (**табл. 3** и **4**).

Попарное сравнение частот генотипов с применением четырехпольных таблиц (таблиц 2 × 2) обнаружило, что генотип 4G/4G в гене PAI-1 по сравнению с генотипом 5G/5G значимо чаще встречался у больных с резко выраженной депрессией фибринолитической активности при тяжелом течении острого ДВС-синдрома (группа А), чем в группе сравнения ($p = 0,0009$, F-критерий, 2-сторонний), что могло свидетельствовать о прогностическом значении данного варианта полиморфизма в формировании тяжести ДВС и ПОН. Относительный риск смерти (RR) для генотипа 4G/4G в гене PAI-1 в группе А (**табл. 3**) свидетельствовал о статистически значимой связи воздействия данного варианта полиморфизма и исхода ($p = 0,0009$, F-критерий, 2-сторонний). Относительный риск для генотипа 4G/5G указывал на то, что связь между изучаемым полиморфизмом и исходом незначима при 5 % уровне значимости. И наконец, наличие варианта полиморфизма 5G/5G в гене PAI-1 в группе А достоверно свидетельствовало об отсутствии связи между данным генотипом и неблагоприятным исходом ($p = 0,0000$, F-критерий, 2-сторонний).

При анализе результатов молекулярно-генетического типирования полиморфизма гена PAI-1 у больных с острым ДВС-синдромом с сохраненной ФА статистически значимых данных по носительству отдельных аллелей мы не получили, что указывало на отсутствие связи между наличием признака и исходом (**табл. 4**).

При анализе летальности получены достоверные различия по частоте выявления вариантов генетического полиморфизма в гене PAI-1 как в группе с депрессией фибринолиза, так и без таковой (**табл. 5**). Причинами летальных исходов в обеих группах явилась прогрессирующая ПОН на фоне ДВС-синдрома. В сравнении с исходным значением (2,6 ± 1,1), количество органных дисфункций достоверно возрастало в группе с депрессией ФА (3,4 ± 1,5, $p = 0,008$).

Анализ показал отсутствие полиморфизма в гене фибриногена в 64,3 % случаев в группе А и в 83,3 % — в группе Б. Гетерозиготное состояние (–455 G/A) было обнаружено в 26,8 % случаев в группе А и 16,7 % — в группе Б ($p < 0,05$). В группе сравнения соотношение гомозиготного носительства полиморфизма в гене фибриногена (–455 A/A) значительно отличалось от такового в группе А, так как генотип –455 A/A в ней не был выявлен, в отличие от группы А (8,9 % случаев). Таким образом, частота гомозиготного носительства аллеля –455 A/A гена фибриногена была достоверно выше в группе больных с более тяжелым течением ДВС-синдрома, ведущим к развитию полиорганной недостаточности ($p < 0,001$). Учитывая, что, по данным литературы носительство генотипа –455 A/A ассоциируется с повышением уровня фибри-

Таблица 3.

Относительные риски смерти, связанные с наличием полиморфизмов 4G/4G, 4G/5G и 5G/5G в группе А ***(n = 56)***

Признак	Наличие признака			Отсутствие признака			RR (CI 95 %)*	Фишера p** (2-стор.)
	n	Кол-во смертей	Доля смертей (%)	n	Кол-во смертей	Доля смертей (%)		
4G/4G	19	19	100	37	22	59,5	1,68 (1,29—2,19)	0,0009
4G/5G	29	22	75,9	27	19	70,4	1,08 (0,78—1,48)	0,7655
5G/5G	8	0	0	48	41	85,4	—	**0,0000**

*Примечание: * — Тэйлора 95 % доверительные границы для RR; ** — точный критерий Фишера, двусторонний тест.*

Таблица 4.

Относительные риски смерти, связанные с наличием полиморфизмов 4G/4G, 4G/5G и 5G/5G в группе Б ***(n = 12)***

Признак	Наличие признака			Отсутствие признака			RR (CI 95 %)*	Фишера p** (2-стор.)
	n	Кол-во смертей	Доля смертей (%)	n	Кол-во смертей	Доля смертей (%)		
4G/4G	0	0	0	12	9	75	—	—
4G/5G	1	1	1	11	2	18,2	5,5 (1,57–19,27)	0,2500
5G/5G	11	3	27,3	1	0	0	—	—

*Примечание: * — Тэйлора 95 % доверительные границы для RR; ** — точный критерий Фишера, двусторонний тест.*

ногена в плазме [4], мы провели корреляционный анализ уровня фибриногена и наличия данного полиморфизма, который установил слабую корреляционную связь ($r = +0,51$, $p = 0,062$). При рассмотрении распределения генотипов фибриногена в группах больных с разными этиологическими факторами развития ДВС-синдрома были получены статистически значимые различия. Так, наибольшая частота (67,4 %) гомозиготного носительства (–455 A/A) была отмечена в группе больных с первично-инфекционным ДВС-синдромом в отличие от группы асептического ДВС-синдрома — 32,6 % ($p < 0,001$).

Следует отметить, что не было выявлено существенной разницы по распределению генотипов фибриногена в группе Б и контрольной группе: отсутствие полиморфизма в гене фибриногена было отмечено в 83,3 % случаев в группе Б и 88,9 % — в контрольной ($p > 0,05$). Частота присутствия гетерозиготного полиморфизма в указанном гене также достоверно не различалась (16,7 и 11,1 % соответственно, $p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного нами исследования, безусловно, поддерживают концепцию особой значимости внутрисосудистого свертывания крови в развитии органной дисфункции у критических больных. Следует отметить, что, несмотря на сложность и многообразность причин развития ПОН при различной патологии, пристальное внимание в последние годы в патогенезе его уделяется именно ДВС-синдрому [5, 6, 12, 13].

Новыми, с нашей точки зрения, и интересными являются результаты обследования больных с острым ДВС-синдромом с выраженной депрессией системы фибринолиза и клиникой ПОН: при наличии у них развернутой клиники ПОН выявлялась избыточная тромбинемия, коррелирующая с уровнем РФМК, D-димера и активностью фибринолиза. Учитывая, что одной из причин прогрессирования ПОН при остром ДВС-синдроме являлось снижение фибринолитической активности (за счет или дефицита тканевого активатора плазминогена, или высокого уровня ингибитора активатора плазминогена — PAI-1), было проведено молекулярно-генетическое исследование на наличие различных вариантов полиморфизма в генах PAI-1 и фибриногена у больных с лабораторно выраженной депрессией ФА и, как следствие, высокой резистентностью ДВС и ПОН к мерам традиционной интенсивной терапии.

Значительное внимание, уделяемое проблеме поиска генетически детерминированных состояний в патологии человека, обусловлено тем, что начало 90-х годов XX века ознаменовалось бурным развитием ДНК-диагностики генетических полиморфизмов системы гемостаза [1, 11]. В нашем ис-

Таблица 5.

Распределение вариантов полиморфизмов PAI-1 у больных с ДВС-синдромом в зависимости от исхода

Генотип PAI-1 по полиморфизму гуанидина	Группа А (*n = 56*)		Группа Б (*n = 12*)	
	Умерли	Выжили	Умерли	Выжили
4G/4G 4G/5G 5G/5G	19 (33,9%) 22 (39,3%) 0	0 7 (12,5%) 8 (14,3%)	0 1 (8,3%) 2 (16,7%)	0 0 9 (75,0%)
	41	15	3 (25,0%)	9 (75,0%)

следовании получены данные о возможной связи определенных вариантов полиморфных локусов гена PAI-1 с особенностями течения острого ДВС-синдрома и свойственными ему клиническими и лабораторными проявлениями. При анализе результатов обнаружено, что генотипы PAI-1 4G/4G и 4G/5G достоверно чаще встречались у больных с тяжелым прогрессирующим течением ДВС крови и значительной выраженностью симптомов органной дисфункции, что является характерным для тромбофилических состояний. Следует отметить, что наличие генотипов 4G/4G и 4G/5G в гене PAI-1 ассоциировалось с проявлением лабораторной депрессии активности фибринолиза, которая усугубляла и утяжеляла симптоматику ПОН, в частности прогрессирование признаков острой дыхательной, острой почечной недостаточности, микроциркуляторных расстройств.

Выявленное нами наличие варианта 4G/4G в гене PAI-1, по-видимому, свидетельствует о возможной роли системы фибринолиза, а именно данного генотипа ингибитора активатора плазминогена первого типа, в развитии ПОН у больных с тяжелым течением ДВС-синдрома. Подобные результаты, но в отношении ПОН при септическом шоке, а также при менингококкцемии были представлены некоторыми исследователями, которые отмечали связь определенных полиморфных вариантов гена PAI-1 с неблагоприятным исходом сепсиса [7, 8]. Ранее сообщалось о роли полиморфизмов гена протромбина, фибриногена, фактора V, наличие которых также коррелирует с усилением тяжести сепсиса [9]. В доступных нам литературных источниках мы не обнаружили сведений об исследованиях и выявлении генетических маркеров тяжелого течения острого ДВС-синдрома как асептического, так и первично-инфекционного происхождения.

Проведенный анализ показал, что при наличии депрессии активности фибринолиза и клинически значимой клиники органной дисфункции у больных ДВС-синдромом, определенное значение могут иметь наследственно-детерминированные генетические полиморфизмы системы фибринолиза. В нашем исследовании установлено, что частота присутствия отдельных вариантов полиморфизма в гене PAI-1 и фибриногена была достоверно выше у больных с депрессией активности фибринолиза, что, в свою очередь, ассоциировалось с развитием органной дисфункции, которая существенно влияла на прогноз и исход заболевания.

Несмотря на то, что генотип –455G/A фибриногена, согласно представленным данным, также связан с определенным утяжелением ДВС-синдрома, он, тем не менее, может рассматриваться лишь как вспомогательный фактор, который действует в совокупности с рядом других полиморфизмов.

Таким образом, в нашем исследовании была продемонстрирована значимость генетических полиморфизмов компонентов системы гемостаза в предрасположенности к тяжелому течению ДВС-синдрома. Полученные результаты указывают на возможные молекулярные механизмы внутрисосудистого свертывания крови и свидетельствуют о целесообразности широкого внедрения методов ДНК-диагностики в клиническую практику для оценки тяжести и прогнозирования ДВС-синдрома и проведения патогенетически оправданной терапии. Безусловно, рассмотренные выше генетические полиморфизмы составляют лишь малую часть тех возможных вариантов точечных мутаций генов, ответственных за регуляцию системы гемостаза, которые могут иметь место при тяжелом течении острого ДВС-синдрома. Уже в настоящее время своевременно говорить о рассмотрении генетических детерминант, затрагивающих функционирование антикоагулянтной системы, тромбоцитарного звена, а также клеток эндотелия при остром ДВС-синдроме. Решающее значение в становлении тяжелого ДВС-синдрома могут иметь определенные тромбофилические генетические варианты, а также их комбинации с приобретен-

ными факторами риска (операция, травма, воспаление, шок).

Изучение генетических вариантов полиморфизмов системы гемостаза помогло бы открыть новые горизонты в понимании патогенеза тяжелого ДВС-синдрома и идентифицировать больных с высоким риском развития данного осложнения, особенно в плановой высокотехнологичной медицине высокого риска.

Таким образом, острый ДВС-синдром является сложным и многогранным гемостазиологическим процессом. В результате этого процесса развивается неконтролируемое свертывание крови, которое сопровождается потреблением факторов свертывания, ингибиторов свертывания, активаторов и регуляторов фибринолиза. При отсутствии своевременной диагностики и, соответственно, лечения данное состояние может сопровождаться развитием кровотечений, угрожающих жизни, или формированием полиорганной недостаточности.

ВЫВОДЫ

1. Обнаружена связь полиморфных вариантов гена PAI-1 с клинической картиной тяжести ДВС-синдрома. Показано, что генотип 4G/4G в случае гена PAI-1 и генотип –455A/A для гена фибриногена, а также их сочетание встречаются у части больных с острым ДВС-синдромом, для которого характерна значительная депрессия активности фибринолиза и максимальная выраженность симптомов полиорганной недостаточности.
2. Возможно, что аллель 4G гена PAI-1 является дополнительным фактором риска внутрисосудистого свертывания крови.
3. Полученная нами информация может быть полезной при формировании схемы лечения полиорганной недостаточности у больных с острым ДВС-синдромом. В первую очередь это касается ранней коррекции депрессии фибринолитической системы.
4. Скрининг молекулярно-генетического состояния системы гемостаза позволяет усовершенствовать патогенетически оправданную терапию, сформировать индивидуальную тактику ведения пациентов в клинике внутренних болезней, медицине критических состояний, открывает новые возможности в прогнозировании и профилактике внутрисосудистого свертывания крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. — Казань: ФЭН, 2000. — 362 с.*
2. *Блинов М.Н., Капустин С.И., Кобилянская В.А., Папаян Л.П. Молекулярная диагностика тромбофилий. — Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза: М., 2001. — С. 219-228.*
3. *Hermans P.W., Hibberd M.L., Booy R. et al. 4G/5G promoter polymorphism in the plasminogen-activator-inhibitor-1 gene and outcome of meningococcal disease. Meningococcal Research Group // Lancet, 1999. — Vol. 354, № 9178. — P. 556-560.*
4. *Garred P. J., Strom J., Quist L. et al. Association of mannose-binding lectin polymorphisms with sepsis and fatal outcome, in patients with systemic inflammatory response syndrome // J. Infect. Dis., 2003. — Vol. 188, № 9. — P. 1394-1403.*
5. *Bistrian B. R. Acute phase proteins and the systemic inflammatory response // Crit. Care Med., 1999. — Vol. 27, № 3. — P. 425-453.*
6. *De Stefano V., Finazzi G., Mannucci P.M. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes, and management // Blood, 1996. — Vol. 87. — P. 3531-3544.*
7. *Gando S., Kameue T., Nanzaki S. Disseminated intravascular coagulation is freguent complication of systemic inflammatory response syndrome // Thromb. Haemost., 1996. — Vol. 75. — P. 224-228.*
8. *Hack C. E. Fibrinolysis in disseminated intravascular coagulation // Semin. Thromb. Hemost., 2001. — Vol. 27, № 6. — P. 633-638.*
9. *Texereau J., Pene F., Chiche J.D. et al. Importance of hemostatic gene polymorphisms for susceptibility to and outcome of severe sepsis // Crit. Care Med., 2004. — Vol. 32, № 5 (Suppl). — P. 313-319.*
10. *Haralambous E., Hibberd M.L., Hermans P.W. et al. Role of functional plasminogen-activator-inhibitor-1 4G/5G promoter polymorphism in susceptibility, severity, and outcome of meningococcal disease in Caucasian children // Ibid., 2003. — Vol. 31, № 12. — P. 2788-2793.*
11. *Savidge G. F. Genetic basis of inherited bleeding and thrombolic disorders / // Best Practice & Research Clinical Anesthesiology, 2001. — Vol. 15, № 2. — P. 213-228.*
12. *Schaffer A. I. Hypercoagulable states: molecular genetics to clinical practice // Lancet, 1994. — Vol. 344. — P. 1739-1742.*
13. *ten Cate H. Pathophysiology of disseminated intravascular coagulation in sepsis // Crit. Care Med., 2000. — Vol. 28, № 9 (Suppl). — P. 9-11.*
14. *Gordon A.C., Lagan A L., Aganna E. et al. TNF and TNFR polymorphisms in severe sepsis and septic shock: a prospective multicentre study // Genes. Immun., 2004. — Vol. 5, № 8. — P. 631-640.*

Особенности гемореологических нарушений при острых отравлениях химической этиологии и их коррекция в процессе детоксикационной терапии

И.А. Бурыкина, Ю.С. Гольдфарб, В.Б. Хватов, Е.Е. Биткова, Ф.А. Бурдыга, К.К. Ильяшенко, Т.В. Ермохина, А.В. Бадалян, Ш.Л. Мелконян

НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

Peculiarities of hemorheological disturbances in acute chemical poisoning and their correction during detoxication therapy

I.A. Burikina, Yu.S. Golfarb, V.B. Khvatov, E.E. Bitkova, F.A. Burdiga, K.K. Ilyashenko, T.V. Ermokhina, A.V. Badalyan, Sh.L. Melkonyan

Sklifosofsky' Research Institute of emergency treatment, Moscow

There was investigated hemorheological status in 211 patients with acute chemical poisoning by psychopharmacologycal agents, phosphororganic compounds and cauterizing liquids. Exogenous poisoning was accompanied by expressed hemorheological disturbances with development of heightened blood viscosity syndrome. Complex detoxification by infusion and transfusion therapy, hemosorption as well as physiohemo- and pharmacotherapy promoted the reduction of hemorheological and microcirculatory disturbances, the acute elimination of poison from organism which was combined with significant amelioration of the clinical index, decreasing of mortality rate and frequency of pneumonia at an average twice.

Key words: *acute chemical poisoning — hemorheological disturbunces — detoxication therapy.*

ВВЕДЕНИЕ

Острые экзогенные отравления сопровождаются значительным нарушением показателей гомеостаза, которые развиваются в ранние сроки (токсикогенная стадия) и могут существенно повлиять на течение и исход при данной патологии. При этом микроциркуляторные и гемореологические являются одними из наиболее значимых нарушений [5, 10, 13].

Патогенное действие токсиканта изменяет морфофункциональные свойства клеточных мембран с нарушением агрегационного состояния клеток крови, повышая её вязкость и замедляя кровоток до полного стаза с дальнейшим развитием очагов микронекроза. Клеточные агрегаты становятся очагами культивирования микроорганизмов и способствуют развитию эндотоксемии. Нарушения микроциркуляции изменяют функции всех жизненно важных органов и систем, что становится причиной частого развития пневмоний, летальность от которых при острых отравлениях в реанимационном отделении достигает 41,5% [11].

Совершенствование методов лечения острых отравлений помимо проведения детоксикационных мероприятий преследует цель эффективной коррекции гемореологического статуса больных с использованием методов физического (немедикаментозного) и фармакологического воздействия на кровь, что и является целью настоящего сообщения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование гемореологического статуса проводили у 211 больных в возрасте от 15 до 65 лет (соотношение мужчин и женщин среди них было примерно равным) с острыми отравлениями, среди них 146 — психофармакологическими средствами (ПФС), 37 — фосфорорганическими соединениями (ФОС) и 28 — прижигающими жидкостями (ПЖ). Оценивали данные, полученные в обеих стадиях отравлений: в токсикогенной (в присутствии токсикантов в биосредах организма) и в соматогенной (на фоне изменений, наблюдавшихся после удаления токсикантов из организма). При этом токсикогенную стадию отравлений ПЖ мы ограничили 1–2 сутками – периодом, когда патологические проявления (болевой синдром, экзотоксический шок, нарушения КОС, гемолиз) связаны как с местным, так и с общим воздействием яда.

Среди отравлений ПФС по классификации *Е.А. Лужникова* [11] 63 пациента, болезнь которых сопровождалась интоксикационным психозом, глубоким сопором или поверхностной неосложненной комой, были среднетяжелыми (IIа стадия). У 83 больных развились тяжелые отравления (IIб–III стадии), при которых наблюдалась соответственно поверхностная или глубокая кома, и присоединялись такие осложнения, как нарушения дыхания по аспирационно-обтурационному типу и/или выраженные гемодинамические нарушения.

При отравлениях ФОС с наиболее частой клинической картиной II стадии (34 больных) по классификации *Е.А. Лужникова* [11] обнаруживали антихолинэстеразный эффект в виде мускариноподобной и никотиноподобной симптоматики, связанной с возбуждением М- и Н-холинорецепторов (потливость, обильная саливация, бронхорея и бронхоспазм, миоз, гиперкинезы хореического и миоклонического типа). В III стадии отравлений (3 случая) развивались коматозное состояние с выраженными расстройствами дыхания вследствие паралича мышц грудной клетки, экзотоксический шок и нарушения гемодинамики (коллапс, брадикардия).

При отравлениях ПЖ наблюдались признаки ожога желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), проявляющиеся болями при глотании по ходу пищевода и в животе, а также тошнотой и рвотой, часто повторной и с примесью крови. Пальпация различных отделов ЖКТ была болезненна. Диагноз, характер и распространение ожога уточняли инструментальным путем с помощью эзофагогастродуоденоскопии, что позволяло установить наличие у больных химических ожогов пищевода и желудка II–III ст. Часто развивались типичные проявления экзотоксического шока с клиническими признаками выраженных нарушений гемодинамики и микроциркуляции.

Отравления ПФС более чем в 57% случаев были сочетанными, причем среди токсичных веществ преобладали бензодиазепины, амитриптилин, лепонекс и барбитураты. Исходная концентрация ПФС в крови составляла: барбитуратов — 10–150 мкг/мл; амитриптилина — 2,61–6,38 мкг/мл; финлепсина — 12–68 мкг/мл; лепонекса — 0,71–1,6 мкг/мл. Концентрация ФОС в крови составляла: карбофос — 0,04–4,35 мкг/мл; хлорофос — 0,015–2,32 мкг/мл и фоксим — 0,038–0,5 мкг/мл. Во всех случаях отравлений уксусной кислотой (28 человек) развился гемолиз эритроцитов с обнаружением в крови свободного гемоглобина в пределах 2,5–8 г/л.

В токсикогенной стадии для ускорения детоксикационного процесса и профилактики пневмоний лечение начинали с инфузионно-трансфузионной терапии (ИТТ), затем при отравлениях ПФС и ФОС использовали гемосорбцию (ГС), экстракорпоральную физиогемотерапию — магнитную (МГТ), ультрафиолетовую (УФГТ), лазерную (ЛГТ) и сочетанную лазерно-ультрафиолетовую гемотерапию (ЛУФГТ), а также никотиновую кислоту (отравления ПФС). ГС проводили, как правило, однократно, в течение 40 минут — 1 часа с помощью неселективных сорбентов СКТ-6а и ФАС. При отравлениях ФОС и у части больных с отравлениями ПФС применяли только ГС или ее комбинацию с никотиновой кислотой, которую вводили через 12–15 часов после окончания ГС. В остальных случаях отравлений ПФС использовали ГС и УФГТ, либо вначале проводили МГТ, затем ГС, УФГТ, а через 6–12 часов — дополнительно ЛГТ или ЛУФГТ. ЛГТ и ЛУФГТ при среднетяжелых отравлениях ПФС выполняли самостоятельно — на фоне усиления естественной детоксикации организма (промывание желудка, форсированный диурез и др.). В соматогенной стадии ЛГТ, УФГТ и мексидол использовали при развитии пневмоний. Для МГТ применяли устройство собственной конструкции [17], а для УФГТ и ЛГТ — серийные аппараты «Изольда МД-73 М» (УФГТ), ЛГ-79-1 и «Изольда-ЭЛОК» (ЛГТ).

Состояние гемореологии оценивали по вязкости крови (при диапазоне скоростей от 10 до 250 $с^{-1}$), вязкости плазмы, фиксированных на вискозиметре «АКР-2» с расчетом удельной и относительной вязкости крови и индексу деформируемости эритроцитов (ИДЭ) и гематокриту [21]. Агрегационную активность эритроцитов определяли фотометрическим методом с графической записью, АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов — на агрегометре «Тромлайт» [25], концентрацию фибриногена — суховоздушным методом, состояние коагуляции — на электрокоагулографе «Н-334».

Реологические параметры крови исследовали при поступлении, до и после ГС, после проведения методов физиогемотерапии и на 1, 3 и 7 сутки после их окончания и от начала использования фармакотерапии (ИТТ, никотиновая кислота, мексидол).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 88% больных с отравлениями ПФС при поступлении наблюдался синдром повышенной вязкости крови: кажущаяся и удельная вязкость крови при низких скоростях сдвига (в 23% и 30% случаев, соответственно) превышала физиологический уровень соответственно на 50% и 47%, свидетельствуя об имевшихся нарушениях микроциркуляторного кровотока. Кажущаяся вязкость крови при высоких скоростях сдвига в 38% случаев превышала нормальную на 24%. В 76% и 54% случаев,

соответственно, кажущаяся и удельная вязкость крови при низких скоростях сдвига находились в нормальных пределах [20].

Наибольшие нарушения были выявлены со стороны клеточного звена гемореологии. Агрегация эритроцитов в 88% случаев превышала нормальную на 42% и, судя по изменениям ИДЭ, одновременно имело место повышение ригидности мембран клеток. Агрегация тромбоцитов в 50% случаев превышала нормальную на 81% на фоне увеличения концентрации фибриногена в 2 раза и укорочения времени свертывания в среднем до 5 минут. Заметные изменения происходили также в системе фибринолиза: в 70% случаев установлено повышение фибринолитической активности плазмы крови, превышавшее физиологический уровень в 11,6 и 17,5 раза.

Гемореологические нарушения наблюдались также у 87% больных с отравлениями ФОС. В 77% случаев они проявлялись повышением реактогенности клеточного звена: агрегационная активность эритроцитов и тромбоцитов превышала нормальные значения на 42–83%, относительная вязкость крови — на 12%. В 10% случаев отмечалось угнетение агрегационной активности эритроцитов и тромбоцитов до 4,3% опт. пл. и 9,6% опт. пл. соответственно, и лишь у 13% больных гемореологические показатели были в нормальных пределах.

При отравлениях ПЖ гемореологические параметры указывали на развитие синдрома повышенной вязкости крови с активацией клеточной составляющей: в 84% случаев агрегация эритроцитов и тромбоцитов превышала нормальную (на 42% и 18%, соответственно), концентрация фибриногена была повышена в 2 раза, а удельная вязкость крови при 250 $с^{-1}$ — на 18 %. При этом время свертывания было удлинено на 34% по сравнению с нормальным, что создавало опасность развития геморрагий.

Сравнительный анализ гемореологических нарушений, обнаруженных при поступлении больных с указанными выше отравлениями, во всех трёх обследованных группах показал их одинаковую направленность. Независимо от вида отравлений в 77–88% случаев развивался синдром повышенной вязкости крови с активацией агрегационной активности клеток и ростом вязкости крови, а отмеченное резкое падение агрегационной активности эритроцитов и тромбоцитов (на 30–40% ниже нормальной) в части случаев отравлений ФОС указывало на глубину патологического процесса, вызванного высокой степенью интоксикации, сопровождавшегося, видимо, развитием ДВС с резкой активацией фибринолиза, хотя его клинически выраженных признаков (кровотечения и тромботические осложнения) у обследованных больных не отмечали.

Дополнительный анализ гемореологических нарушений, проведенный независимо от характера отравления (ПФС и ФОС), показал, что увеличение экспозиции яда в организме усугубляло гемореологические нарушения, проявлявшиеся в основном повышением активности клеточного звена: агрегация эритроцитов через 12 часов после поступления яда в организм превышала нормальную на 18%, а при экспозиции 24 часа — на 24% (**рис. 1**). Подобная тенденция прослеживалась также в динамике агрегации тромбоцитов.

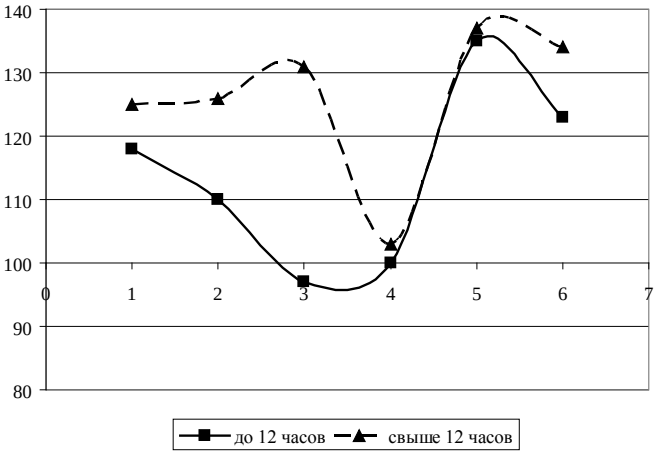


Рис. 1. Динамика агрегации эритроцитов в процессе ГС в зависимости от экспозиции яда.
1 — при поступлении; **2** — после введения гепарина (до ГС); **3** — после первой колонки; **4** — после ГС; **5** — через сутки после ГС; **6** — через 3 суток после ГС.

Аналогичный подход к оценке гемореологических нарушений по возрастным группам (I группа — больные от 15 до 45 лет, II — от 46 до 65 лет) выявил их б*о*льшую выраженность со стороны как клеточного, так и плазменного звена у больных II группы: агрегация эритроцитов и тромбоцитов превышала таковую в I группе на 26 и 15%, соответственно. Эта разница сохранялась в дальнейшем на всех этапах лечения (**рис. 2**). Кажущаяся вязкость крови при низких скоростях сдвига во II группе превышала таковую в I группе на 8,4%, тогда как ИДЭ в обеих группах указывал о повышении ригидности мембран красных клеток независимо от возраста больного. Вязкость плазмы во II группе по сравнению с данными I группы была выше на 17,2%, что видимо, определялось повышенной концентрацией фибриногена в более старшей группе.

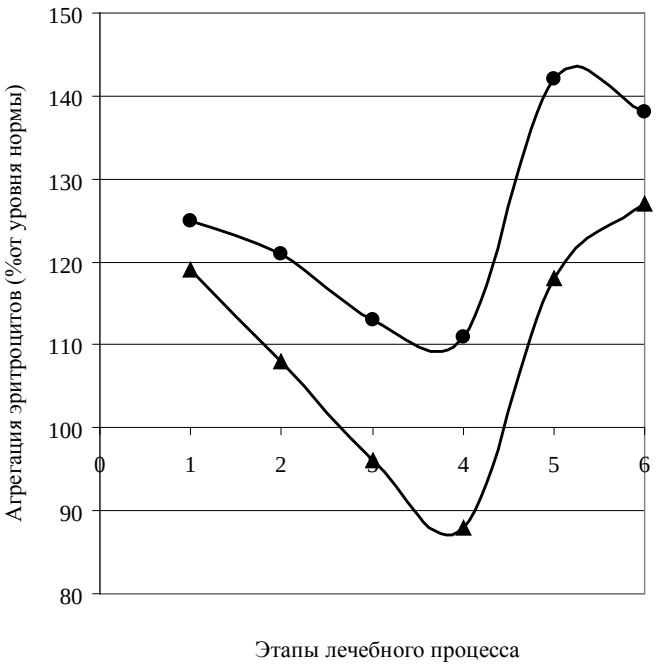


Рис. 2. Динамика агрегации эритроцитов в различных возрастных группах на этапах активной детоксикации.
1 — при поступлении; **2** — после введения гепарина (до ГС); **3** — после первой колонки; **4** — после ГС; **5** — через сутки после ГС; **6** — через 3 суток после ГС.
▲ — I группа (15–45лет); ● — II группа (46–65 лет).

ИТТ. Выявленные множественные нарушения параметров гемореологии требовали эффективной коррекции, причем в токсикогенной стадии особенно важным было скорейшее достижение необходимого результата, что главным образом было связано с поэтапной реализацией комплекса детоксикационных мероприятий. На первом этапе осуществлялся тщательный подбор препаратов реологического и дезагрегационного действия для проведения ИТТ.

В целях детоксикации ИТТ начинали с введения низкомолекулярных коллоидных растворов — реополиглюкина, реоглюмана, желатиноля (по 400 мл 2 раза в сутки) с учетом продолжительности их действия. Эти препараты обладают выраженным реологическим действием, способствуют дезагрегации эритроцитов и тромбоцитов, улучшают перфузию тканей, выводят токсические продукты из тканей в центральное кровяное русло. Для связывания токсичных продуктов в кровеносном русле после реополиглюкина вводили гемодез (300 мл 2 раза в сутки), что обеспечивало эффективную детоксикацию. Поскольку указанные препараты за счет гиперонкотичности извлекают интерстициальную жидкость в кровяное русло, дефицит тканевой жидкости восполняли электролитными растворами — внутривенно вводили растворы со сбалансированным ионным составом (Дерроу, Рингера-Локка, лактасол и др.) в объеме до 1500 мл для восполнения объема тканевой жидкости. При гипокалиемии дополнительно применяли глюкозо-калиевую смесь, а при наличии ацидоза — 4% раствор бикарбоната натрия под контролем КОС. При выявлении гемодинамических нарушений коллоидно-осмотическое давление крови стабилизировали внутривенным введением плазмы крови (250 мл), протеина (250 мл), 10% или 20% раствора альбумина (100 мл); для коррекции белкового и энергетического баланса, обеспечения пластических потребностей организма использовали белковые гидролизаты, смеси аминокислот и их комбинации в объеме 800–1200 мл. Указанные препараты вводили в сочетании с концентрированными (10–20%) растворами глюкозы (800–1000 мл) с инсулином или в виде жировых эмульсий (500 мл). Для более полной утилизации вводимых сред использовали анаболические гормоны: неробол (15мг/сутки) или ретаболил (50 мг внутримышечно 1 раз в 3–4 дня), витамины группы С и В. По показаниям применяли энтеральное зондовое питание, а также переливали кровь, ее компоненты и препараты, использовали иммунокорректоры. Таким образом, объем внутривенно вводимой жидкости в первые сутки после отравления составлял 4–5 литров в сутки с энергетическим содержанием не менее 2500 ккал.

У 28 больных с отравлениями ПЖ проведение ИТТ в качестве самостоятельного метода детоксикации позволяло к 1–3 суткам частично снизить гиперагрегацию эритроцитов и тромбоцитов (на 10% и 13 %, соответственно), концентрацию фибриногена — на 42%. Однако напряженность гемореологического статуса сохранялась: относительная вязкость крови превышала нормальную на 23%, а время свертывания крови было удлинено в среднем до 8,9 минут, что являлось сигналом геморрагического риска и требовало усиления контроля за параметрами гемокоагуляции. Последующие наблюдения свидетельствовали о нормализации агрегационной активности клеток крови и ее удельной вязкости.

Гемосорбция. Среди различных методов детоксикации при тяжелых формах отравлений в настоящее время наиболее эффективным признается гемосорбция (ГС), проведение которой начинается после кратковременной (1,5–2 л) ИТТ по указанной выше схеме. При этом, однако, учитывая данные, свидетельствующие о снижении эффективности ГС при использовании до ее начала

Таблица 1.

Влияние никотиновой кислоты (н.к.) на динамику гемореологических показателей при отравлениях ПФС

Показатель (% опт. пл)	Норма	После ГС	Через сутки после ГС		Через 3 суток после ГС	
			без н.к.	на фоне н.к.	без н.к.	на фоне н.к.
Агрегация эритроцитов	10,5 ± 0,5	10,6 ± 0,6	14,2 ± 1,0*	11,7 ± 0,6	13,6 ± 0,6*	10,0 ± 0,5**
Агрегация тромбоцитов	25,5 ± 1,2	31,6 ± 4,0	51,7 ± 4,3*	23,2 ± 2,9**	30,6 ± 6,1	25,6 ± 5,3

*Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с нормой; ** — $p < 0,05$ по сравнению со значением без применения никотиновой кислоты*

некоторых фармакологических средств и среднемолекулярных растворов, от их применения на данном этапе по мере возможности мы воздерживались [12, 19].

Влияние ГС на гемореологический статус было исследовано у 30 больных с отравлениями ФОС (22 человека) и ПФС (8 человек). При поступлении у всех больных имелись гемодинамические нарушения (тахикардия, колебания артериального давления), а также признаки расстройства периферического кровообращения (бледность, цианоз кожных покровов). Отмечали значительное повышение гематокрита (до 47–52%), что во избежание усугубления на этом фоне гемодинамических нарушений требовало интенсивной ИТТ, которая приводила к снижению гематокрита до 35–40% и способствовала стабилизации гемодинамических показателей, тем самым уменьшая риск осложнений.

До ГС при отравлениях ФОС и ПФС, несмотря на проведение ИТТ, гемореологические нарушения сохранялись, хотя и были менее выраженными. Проведение до ГС масссивной гепаринизации (15–25 тыс. ЕД) на агрегационную активность клеток крови практически не влияло.

В результате ГС реологические свойства крови существенно улучшались, что выражалось в нормализации ее относительной вязкости и снижении агрегационной активности клеток крови в среднем на 20–40%. При этом популяция эритроцитов с нормальными показателями агрегационной активности увеличивалась вдвое, а часть эритроцитов с высокой агрегацией снижалась с 77% до 33%. Подобная тенденция прослеживалась также в отношении снижения агрегационной напряженности тромбоцитов: популяция с повышенной АДФ-индуцируемой агрегацией снижалась с 54% до 18%. Указанные положительные изменения агрегационной активности клеток крови способствовали улучшению микроциркуляции, что создавало условия для вымывания токсичных продуктов из периферических сосудов и облегчало процесс детоксикации организма.

Через сутки после ГС агрегация эритроцитов и тромбоцитов вновь возрастала, возвращаясь к дооперационному уровню и даже несколько превышая его, что, видимо, было связано с активным вымыванием яда из тканей и выбросом молодых функционально активных клеток в кровоток. Этот так называемый «рикошетный» эффект требовал направленной коррекции во избежание усугубления нарушений микроциркуляции и развития послеоперационных осложнений, прежде всего пневмоний.

Никотиновая кислота. Для коррекции «рикошетного» агрегационного эффекта в качестве дезагреганта у 14 больных с отравлениями ПФС нами была использована никотиновая кислота. Применение препарата по срокам соответствовало начальному этапу гиперагрегации клеток крови. Никотиновую кислоту вводили в дозе 100 мг (10 мл 1% раствора) в 400 мл изотонического раствора хлористого натрия или 5% раствора глюкозы внутривенно капельно в течение 50 минут–1 часа. В результате через сутки после операции агрегация тромбоцитов снижалась до нормального уровня, а агрегация эритроцитов лишь на 25% превышала нормальную (**табл. 1**), нормализуясь к 3 суткам. При этом у больных отмечалась положительная динамика клинических проявлений интоксикации, что выражалось в более быстром восстановлении сознания после сопора или интоксикационного психоза. Пневмония развилась только у 3 больных (23%), течение её было легким, смертельных исходов от пневмонии и случаев сепсиса не было.

Следует отметить, что использование никотиновой кислоты до ГС сопровождалось резким (почти в 10-кратным) падением клиренса токсичного вещества (ФОС), что могло быть связано с конкурентной сорбцией лекарства на сорбенте.

Поскольку конкурентная сорбция фармакологических препаратов снижает клиренс токсикантов, а также для более благоприятного течения ГС и других методов экстракорпоральной детокси-

Таблица 2.

Динамика гемореологических параметров в процессе МГТ (45 мТл) и последующей ГС

Показатели	Норма	До МГТ	В процессе МГТ			После ГС	Через сутки после ГС
			10 мин.	20 мин.	30 мин.		
Агрегация эритроцитов (% опт. пл.)	10,5 ± 0,5	13,3 ± 0,9	11,8 ± 0,2	9,7 ± 0,2*	7,7 ± 2,1*	6,7 ± 2,3*	11,5 ± 0,5
Агрегация тромбоцитов (% опт. пл.)	25,5 ± 1,2	23,3 ± 4,07	14,5 ± 6,5	14,0 ± 1,4	9,5 ± 0,7*	13,5 ± 2,3*	47,5 ± 5,0*
Относительная вязкость крови (у.е.)	4,3 ± 0,2	4,8 ± 0,4	4,6 ± 0,4	4,4 ± 0,4	4,3 ± 0,3	3,9 ± 0,2	3,2 ± 0,2*
Вязкость плазмы (мПа×с)	1,3 ± 0,1	1,9 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,9 ± 0,4	1,8 ± 0,1	1,6 ± 0,05	1,7 ± 0,2

*Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с показателями до МГТ.*

кации, мы исследовали эффективность физических методов коррекции гемореологических нарушений.

Магнитная гемотерапия. У 32 больных с отравлениями ПФС (17 человек) и ФОС (15 человек) влияние МГТ на гемореологические параметры дополнительно исследовали через 10 и 20 минут после начала процедуры. При МГТ, проводимой до ГС, кровь пропускали между полюсами электромагнита, одновременно воздействуя импульсным неоднородным магнитным полем с регулируемой индукцией [17]. Наибольшее дезагрегационное действие МГТ было обнаружено спустя 30 минут после ее начала. При оптимальном режиме (индукция магнитного поля 45 мТл) через 30 минут достигалось значительное, практически двухкратное снижение агрегации как эритроцитов, так и тромбоцитов, а также относительной вязкости крови и плазмы (на 10,0% и 6,2%, соответственно); СОЭ снижалась на 40%, что указывало на улучшение суспензионной стабильности крови и её текучести. Тем самым обеспечивался щадящий контакт крови с сорбентом, что благоприятно сказывалось на состоянии гемодинамики и позволило существенно (в 2 раза) снизить частоту гемодинамических осложнений в процессе ГС. Однако через сутки после МГТ и ГС (**табл. 2**) агрегационная активность клеток вновь возрастала, достигая дооперационного уровня.

Следует отметить, что при увеличении индукции магнитного поля до 60–105 мТл эффект МГТ сопровождался либо выраженной дезагрегацией клеток крови, либо их резкой гиперагрегацией, что указывает на его дозозависимость.

Ультрафиолетовая гемотерапия. У 19 больных с отравлениями ПФС изучали влияние на исследуемые показатели УФГТ при ее изолированном использовании с энергией излучения 100 Дж для профилактики пневмоний. После процедуры было выявлено статистически достоверное снижение относительной вязкости крови на 12% и агрегации тромбоцитов в 1,3 раза, причем через сутки после УФГТ агрегационная активность тромбоцитов вновь повышалась, не достигая, однако, исходного уровня. Эритроциты при этом воздействии оставались интактными.

Комбинированное применение УФГТ с энергией излучения 70 Дж и ГС (проточный метод) у 12 больных с отравлениями ПФС способствовало снижению агрегации как эритроцитов (с 12,2 до 11,2% опт. пл.), так и тромбоцитов (с 33,3 до 25,0% опт. пл.). Увеличение энергии излучения свыше 150 Дж вызывало гиперагрегацию эритроцитов, что могло быть связано с активацией перекисного окисления липидов на поверхности их мембран.

Лазерная гемотерапия. Влияние экстракорпорального облучения крови гелий-неоновым лазером с энергией излучения от 6 до 36 Дж в течение 1 часа было исследовано у 49 больных с отравлениями ПФС, в том числе у 22 среднетяжелых больных (у 15 больных с венозным застоем в лёгких и у 7 — с пневмонией) и у 27 тяжелых больных (17 и 10 больных, соответственно).

У 95% больных до ЛГТ независимо от характера изменений в легких обнаружен синдром повышенной вязкости крови: агрегация эритроцитов и тромбоцитов превышала нормальную на 33–83%, вязкость крови при высоких и низких скоростях сдвига — на 20–31%, а вязкость плазмы — на 59%. Сравнительный анализ исходных изменений гемореологического статуса больных с венозным застоем в легких и пневмониями обнаружил его более выраженное нарушение при пневмониях: агрегация тромбоцитов, вязкость плазмы и СОЭ у больных с пневмониями превосходили таковые показатели у больных с венозным застоем в лёгких соответственно на 19 и 32%. В показателях кажу-

Таблица 3.

Динамика агрегационной активности клеток крови у больных с отравлениями ПФС в зависимости от параметров ЛГТ

Энергия излучения (Дж)	Длительность процедуры (минут)	Агрегация клеток крови (% опт. пл.)	До ЛГТ	После ЛГТ	Через сутки после ЛГТ
6	10	Эритроциты	15,0 ± 1,4	14,0 ± 2,2	13,6 ± 2,4
		Тромбоциты	32,0 ± 5,1	21,0 ± 7,6	28,0 ± 8,1
12	20	Эритроциты	17,0 ± 1,7	13,5 ± 1,6	12,6 ± 2,5
		Тромбоциты	57,9 ± 7,3	52,4 ± 7,4	35,3 ± 10,5
24	40	Эритроциты	19,8 ± 3,1	14,4 ± 1,8	13,0 ± 1,1*
		Тромбоциты	32,8 ± 4,2	28,4 ± 4,0	58,0 ± 10,7*
36	60	Эритроциты	12,4 ± 1,7	14,8 ± 1,4	18,5 ± 1,5*
		Тромбоциты	53,6 ± 15,0	29,8 ± 5,2*	32,0 ± 1,0

*Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с исходом.*

Таблица 4.

Изменение агрегации клеток крови в результате повторных сеансов ЛГТ с энергией 12 Дж у больных с отравлениями ПФС различной тяжести с риском развития пневмонии (венозный застой в легких)

Тяжесть отравления	Сеансы	Агрегация (% опт. пл.)	Норма	До ЛГТ	После ЛГТ	Через сутки после ЛГТ
Тяжелые	I	Эритроциты	10,5 ± 0,9	17,0 ± 1,0	13,2 ± 0,9	14,5 ± 1,5*
		Тромбоциты	25,5 ± 1,2	49,5 ± 6,5	44,2 ± 6,5	47,8 ± 11,7*
	II	Эритроциты		19,5 ± 0,5	16,0 ± 2,0	15,0 ± 2,0
		Тромбоциты		61,0 ± 22,0	57,0 ± 21,0	74,0 ± 13,0
Средне-тяжелые	I	Эритроциты		16,1 ± 1,1	14,2 ± 1,2	12,7 ± 1,1
		Тромбоциты		57,0 ± 4,7	48,0 ± 4,6	50,2 ± 5,5
	II	Эритроциты		12,5 ± 1,2	11,6 ± 1,2	16,3 ± 2,8
		Тромбоциты		67,8 ± 17,2	64,7 ± 18,6	69,0 ± 14,6

*Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с исходом.*

щейся и удельной вязкости крови существенных различий не было.

После ЛГТ в 85% случаев агрегация эритроцитов снижалась на 17–22%, причем наиболее действенным оказалось излучение с энергией 12 и 24 Дж (**табл. 3**). Агрегация тромбоцитов при этом уменьшалась на 13–20%. Через сутки после ЛГТ с энергией 12 Дж наблюдалось дальнейшее снижение агрегации эритроцитов и тромбоцитов, достигавшее 26–39% по сравнению с исходом, тогда как облучение с энергией 24 Дж сопровождалось ростом агрегации тромбоцитов на 77%.

Кратковременность дезагрегационного эффекта однократного применения ЛГТ диктовала необходимость повторных сеансов. Наиболее чувствительными к повторному действию ЛГТ оказались эритроциты больных с венозным застоем в легких в группе, где проводилась комплексная детоксикация. У больных с менее тяжелыми отравлениями, у которых использовали усиление естественной детоксикации с помощью форсированного диуреза, эффект ЛГТ оказался не столь выраженным (**табл. 4**).

Кроме того, как видно из **таблицы 5**, у больных с пневмониями при использовании ЛГТ с энергией излучения 12 Дж через сутки агрегация эритроцитов снижалась на 35%, приближаясь к нормальной. У больных с венозным застоем в легких через сутки после ЛГТ вновь появлялись признаки гипервискозности плазменного звена: повышение удельной, относительной вязкости крови и вязкости плазмы. В то же время у больных с пневмонией через сутки вязкость крови при высоких и низких скоростях сдвига снижалась в среднем на 7% и 13%, соответственно, относительная — на 8%, что также свидетельствовало о большем гемореологическом эффекте ЛГТ в данной группе больных.

Лазерно-ультрафиолетовая гемотерапия. Сочетанная ЛУФГТ (УФГТ с энергией излучения

Таблица 5.

Динамика гемореологических параметров больных с отравлениями ПФС с венозным застоем в легких (I группа) и пневмониями (II группа) на фоне ЛГТ (12 Дж)

Показатели	Норма	Группа	До ЛГТ	После ЛГТ	Через сутки после ЛГТ
Агрегация эритроцитов (% опт. пл.)	10,5 ± 0,5	I	17,0 ± 1,7	13,5 ± 1,6	12,6 ± 2,5
		II	17,4 ± 1,5	16,8 ± 1,6	11,3 ± 0,7*
Агрегация тромбоцитов (% опт. пл.)	25,5 ± 1,2	I	57,9 ± 7,3	52,4 ± 7,4	35,3 ± 10,5
		II	69,0 ± 14,8	56,6 ± 11,4	58,0 ± 18,3
Относительная вязкость крови (у.е.)	4,3 ± 0,2	I	4,66 ± 0,37	4,04 ± 0,47	4,97 ± 0,79
		II	3,93 ± 0,35	4,78 ± 0,67	3,63 ± 0,22
Вязкость плазмы (мПа×с)	1,3 ± 0,1	I	1,7 ± 0,1	1,8 ± 0,1	1,9 ± 0,06
		II	1,9 ± 0,08	1,8 ± 0,05	1,9 ± 0,07

*Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с исходом.*

Таблица 6.

Влияние ЛУФГТ на гемореологические параметры при среднетяжелых (I) и тяжелых (II) отравлениях ПФС

Показатели	Норма	Группа	До ЛУФГТ	Сразу после ЛУФГТ	После ЛУФГТ		
					на 1 сутки	на 3 сутки	на 5 сутки
Агрегация эритроцитов (% опт. пл.)	10,5 ± 0,5	I	16,0 ± 2,8*	12,5 ± 2,1	12,0 ± 5,1	10,0 ± 2,8	6,5 ± 0,7*
		II	18,5 ± 1,8*	15,2 ± 2,1	14,1 ± 2,0	11,3 ± 2,5*	9,3 ± 0,4
Агрегация тромбоцитов (% опт. пл.)	25,5 ± 1,2	I	55,5 ± 15,4*	70,5 ± 13,4	37,0 ± 4,6	46,0 ± 2,5	39,0 ± 3,9
		II	53,2 ± 7,3*	41,6 ± 8,2	62,9 ± 7,4	72,3 ± 15,0	36,3 ± 10,0
Относительная вязкость крови (у.е.)	4,3 ± 0,2	I	5,7 ± 0,4	5,3 ± 0,4	3,8 ± 0,2	3,2 ± 0,3	3,0 ± 0,4
		II	6,3 ± 0,5	5,4 ± 0,2	4,3 ± 0,9	5,2 ± 0,04*	4,6 ± 1,7
Гематокрит (об %)	39,0 ± 0,6	I	47,0 ± 7,0	43,0 ± 4,0	38,0 ± 4,0	46,0 ± 4,0	43,0 ± 2,2
		II	44,4 ± 2,0*	41,1 ± 2,0	41,0 ± 5,0	42,0 ± 2,0	45,0 ± 3,0

*Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с нормой.*

70 Дж и последующая ЛГТ с энергией излучения 12 Дж) была использована у 22 больных с отравлениями ПФС — у 10 больных со среднетяжелыми отравлениями и у 12 — с тяжелыми.

До ЛУФГТ отмечали синдром повышенной вязкости крови: в первой группе больных в 58% случаев агрегация эритроцитов и тромбоцитов превышала нормальную на 119% и 180%, соответственно, удельная (10^{-1}с) и относительная вязкость крови — на 49% и 32%. У тяжелых больных после комплексной детоксикации в 45% случаев агрегация эритроцитов превышала нормальную на 147%; а агрегация тромбоцитов — на 173% , что наблюдалось в 58% случаев. После ЛУФГТ у больных с отравлениями Па стадии по отношению к исходным данным агрегация эритроцитов уменьшалась на 22%, а удельная вязкость крови — на 13% (**табл. 6**). Через сутки удельная вязкость крови и агрегация клеток продолжали снижаться, а к 3–5 суткам эти параметры нормализовались.

Использование ЛУФГТ у больных с тяжелыми отравлениями сопровождалось нарастающим снижением агрегации эритроцитов после процедуры и её почти двукратным уменьшением к 5–7 суткам (**табл. 6**). Агрегация тромбоцитов уменьшалась в 1,3 раза, а к 5 суткам снижалась более чем в 1,4 раза; при этом происходило снижение вязкостных характеристик крови и улучшение деформируемости эритроцитов. Эти данные свидетельствовали об улучшении структуры потока крови и восстановлении микроциркуляции, что, в свою очередь, улучшало условия для элиминации токсикантов.

Сопоставление этих данных с полученными ранее указывает на то, что ЛУФГТ обладает более широким спектром воздействия на функциональную активность клеток крови, чем при раздельном применении УФГТ (преимущественная дезагрегация тромбоцитов) и ЛГТ (дезагрегация эритроцитов), одновременно оказывая более мягкий и пролонгированный эффект с улучшением элас-

тических свойств и вязкостного потенциала крови. Достижение указанных результатов возможно только при адекватном дозировании применяемых воздействий, так как его изменение в сторону увеличения энергии излучения или ее снижения (например, энергии излучения при УФГТ до 55 Дж) может привести к ухудшению гемореологических показателей [24].

Мексидол. Мексидол — новый отечественный препарат, обладающий широким спектром фармакологических эффектов за счет его антиоксидантных и мембраностабилизирующих свойств, использовали у 17 больных с отравлениями ПФС. Препарат вводили внутривенно капельно по 300 мг, растворенным в 400 мл 5% раствора глюкозы с интервалом 12 часов в течение 3–4 дней, а затем дозу снижали до 200 мг. Инфузии продолжали в течение 7–8 дней.

У 78% больных до инфузии мексидола отмечался синдром повышенной вязкости крови, характеризовавшийся возрастанием удельной вязкости крови при высоких скоростях сдвига на 36% (до 0,139 мПа×с), концентрации фибриногена — в 2,2 раза (до 6,9 г/л) и вязкости плазмы — на 33% выше нормы (до 2,4 мПа×с).

Значительное повышение в 56% случаев АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов (до 77% опт. пл. или в 3 раза) на фоне гиперфибриногенемии и укорочения времени свертывания крови могло ухудшать текучесть крови и служить фактором тромбогенной опасности. Инфузии мексидола сопровождались положительными изменениями по всем гемореологическим параметрам, а наиболее яркое действие препарата проявлялось на первые сутки лечения с нормализацией агрегационной активности тромбоцитов и эритроцитов. Этому сопутствовало улучшение эластических свойств эритроцитарных мембран, нормализация кажущейся и удельной вязкости крови, что способствовало дальнейшей детоксикации организма. Активное вымывание токсичных продуктов, видимо, определяло некоторое возрастание вязкостных параметров к 5 суткам. На 7 сутки отмечена тенденция к снижению агрегационной активности клеток крови и концентрации фибриногена.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные данные демонстрируют, что при острых отравлениях присутствие в крови высокого содержания токсичных веществ сопровождается выраженными гемореологическими и микроциркуляторными нарушениями, как правило, с развитием синдрома повышенной вязкости крови. В патогенезе указанных сдвигов наибольшее значение имеет усиление агрегационной функции клеток крови, вызванное действием токсикантов, что изменяет морфо-функциональные свойства эритроцитов, которые определяют их способность к деформируемости, агрегации и дезагрегации, и может явиться инициирующим фактором повреждения микроциркуляции.

Активная агрегация клеток крови способствует деструкции кровотока и окклюзии сосудов микроциркуляторного русла патологическими агрегатами с появлением сладж-синдрома. Снижение деформируемости эритроцитов препятствует прохождению их по микрососудам, вызывая нарушения периферического кровотока, способствуя тем самым внутрисосудистому гемолизу и развитию эндотоксемии [21, 26].

Отличительной особенностью гемореологических нарушений у больных с экзогенной интоксикацией явилось преимущественное отрицательное воздействие токсикантов на клеточное звено гемореологии, выраженные изменения которого прослеживались на всех этапах исследования. Агрегация эритроцитов у данной категории больных явилась наиболее динамичным и информативным реологическим тестом, отражавшим зависимость гемореологических нарушений от возраста больных, экспозиции яда в организме, а также характера отравления и детоксикационной терапии. Плазменные факторы гемореологии были подвержены менее выраженным изменениям.

Следует отметить, что наблюдаемые изменения изученных показателей при тяжелых и среднетяжелых отравлениях существенно не различались, что можно объяснить снижением адекватности адаптационных реакций на химическую травму вследствие роста концентрации токсикантов в крови и присоединения гемодинамических и дыхательных нарушений.

Детоксикационные мероприятия, проводимые до ГС, начиная с интенсивной ИТТ, заметно снижали гематокрит и гиперагрегационную активность клеток крови, однако не позволяли полностью купировать синдром повышенной вязкости крови. ГС способствовала дальнейшему улучшению гемореологии, создавая условия для поступления токсичных продуктов из периферических тканей в центральные сосуды на фоне улучшения микроциркуляции, однако и это не давало удов-

летворения качеством гемореологической коррекции, что побудило нас к поиску дополнительных способов ее интенсификации с помощью физиогемотерапии.

Сравнительный анализ влияния различных методов физиогемотерапии на гемореологический статус показал, что наиболее действенной оказалась МГТ с последующей ГС. Улучшение гемореологии, кроме того, обеспечивало усиленный приток ядов из тканей в кровь, что влекло за собой увеличение клиренса некоторых токсикантов на 50-100% по сравнению с таковым при изолированной ГС [4,15]. Одновременно в результате МГТ наблюдали улучшение венозного оттока и артериального притока, что сопровождалось увеличением ударного объема сердца и стабилизацией среднего артериального давления. Улучшение гемодинамических показателей и кровоснабжения тканей и органов наряду с их более интенсивным очищением от токсикантов способствовало сохранению их структуры и функции и явилось основой предупреждения осложнений, часто развивающихся в соматогенной стадии (печеночно-почечных, пневмоний, сепсиса и др.).

Одной из основных причин дезагрегационного эффекта МГТ может быть способность магнитного поля изменять плотность электрического заряда мембран клеток, повышая силы их электростатического отталкивания, а также его влияние на конфигурацию мембран эритроцитов с приданием им эллипсоидной формы, а также на вазомоторный тонус [1, 2, 9, 23].

Дезагрегирующее действие УФГТ на тромбоциты, а ЛГТ — преимущественно на эритроциты обусловлено, видимо, изменением структуры поверхности клеток, в том числе за счет «слущивания» гликокаликса (примембранного слоя), включая связанные с ним токсичные метаболиты [18, 22].

ЛГТ, кроме того, обладая антиоксидантными свойствами [3], снижает интенсивность перекисного окисления липидов, что ведет к улучшению микровискозности мембран эритроцитов, повышению их эластичности и торможению агрегации.

Результатом сочетанного использования методов физиогемотерапии, как следует из данных, приведенных в настоящей работе, и из наших более ранних исследований [6], явилась возможность устранения упомянутого нежелательного «рикошетного» гиперагрегационного ответа клеток крови, видимо, за счет более интенсивного очищения организма от токсикантов.

а. ИТТ–МГТ–ГС(ГД, ПД)+КЛ+УФГТ–ЛУФГТ
б. ЭС–ЛУФГТ+ФД

Рис. 3. Варианты медицинских технологий комплексной детоксикации при острых отравлениях различной тяжести:
а. при тяжелых отравлениях;
б. при среднетяжелых отравлениях.
Сокращения: **ГД** — гемодиализ; **ПД** — перитониальный диализ; **КЛ** — кишечный лаваж; **ЭС** — энтеросорбция; **ФД** — форсированный диурез.

В целом принципиально значимым итогом лечебного эффекта методов физиогемотерапии, кроме гемореологического воздействия и влияния на ряд других важных показателей гомеостаза (иммунных, оксигенации крови и др.), явилась их способность значительно усиливать процессы естественной детоксикации, что обнаруживалось в ускорении биотрансформации токсикантов и предотвращении структурно-функциональных нарушений со стороны органов и систем. Ранняя коррекция гемореологических показателей, однако, является первоочередной [7, 8, 14, 16].

В результате многолетних исследований, представленных в данной работе, нами были разработаны алгоритмы комплексной детоксикации, используемые для лечения тяжелых и среднетяжелых отравлений (**рис. 3**). Организация детоксикационных мероприятий, в наибольшей степени применительно к тяжелым отравлениям ПФС и ФОС, включает в себя следующие этапы: снижение за короткий срок (1–2 часа) уровня экзо- и эндотоксикантов в крови до безопасного для жизни — ниже критического (*токсикокинетическая коррекция*), способствующее устранению грубых нарушений показателей гомеостаза и сохранению определенного минимума функций жизненно важных органов для обеспечения возможности дальнейшего проведения детоксикационных мероприятий, в чем основная роль принадлежит эфферентным методам детоксикации — сорбционно-диализным, кишечному лаважу, и завершение детоксикационного процесса (за 1–2 дня), что главным образом связано с использованием сочетанной физиогемотерапии как наиболее мощного стимулятора естественной детоксикации, и достигается уже опосредованно — за счет дальнейшего восстановления гомеостатических параметров (*токсикодинамическая коррекция*).

При среднетяжелых отравлениях, где в целом выраженность интоксикации меньше, в токсикогенной стадии достаточным может оказаться использования сочетанной физиогемотерапии (ЛУФГТ) в качестве самостоятельного метода детоксикации.

Как показал токсикометрический контроль, указанный подход к формированию детоксикационных технологий оказался перспективным, так как позволил достичь максимального темпа выведения из организма как экзогенных, так и эндогенных токсикантов [13, 14].

Таким образом, гемореологические исследования при острых экзогенных отравлениях являются одними из наиболее важных критериев оценки их тяжести и позволяют целенаправленно корригировать проведение детоксикационной терапии. Оптимизация на этой основе детоксикационных технологий у больных с вышеуказанными отравлениями сопровождалась уменьшением летальности и частоты пневмоний в 1,2–2,6 раза, снижением их тяжести, а также практически полным предупреждением опасных для жизни почечно-печеночных нарушений и сепсиса.

ВЫВОДЫ

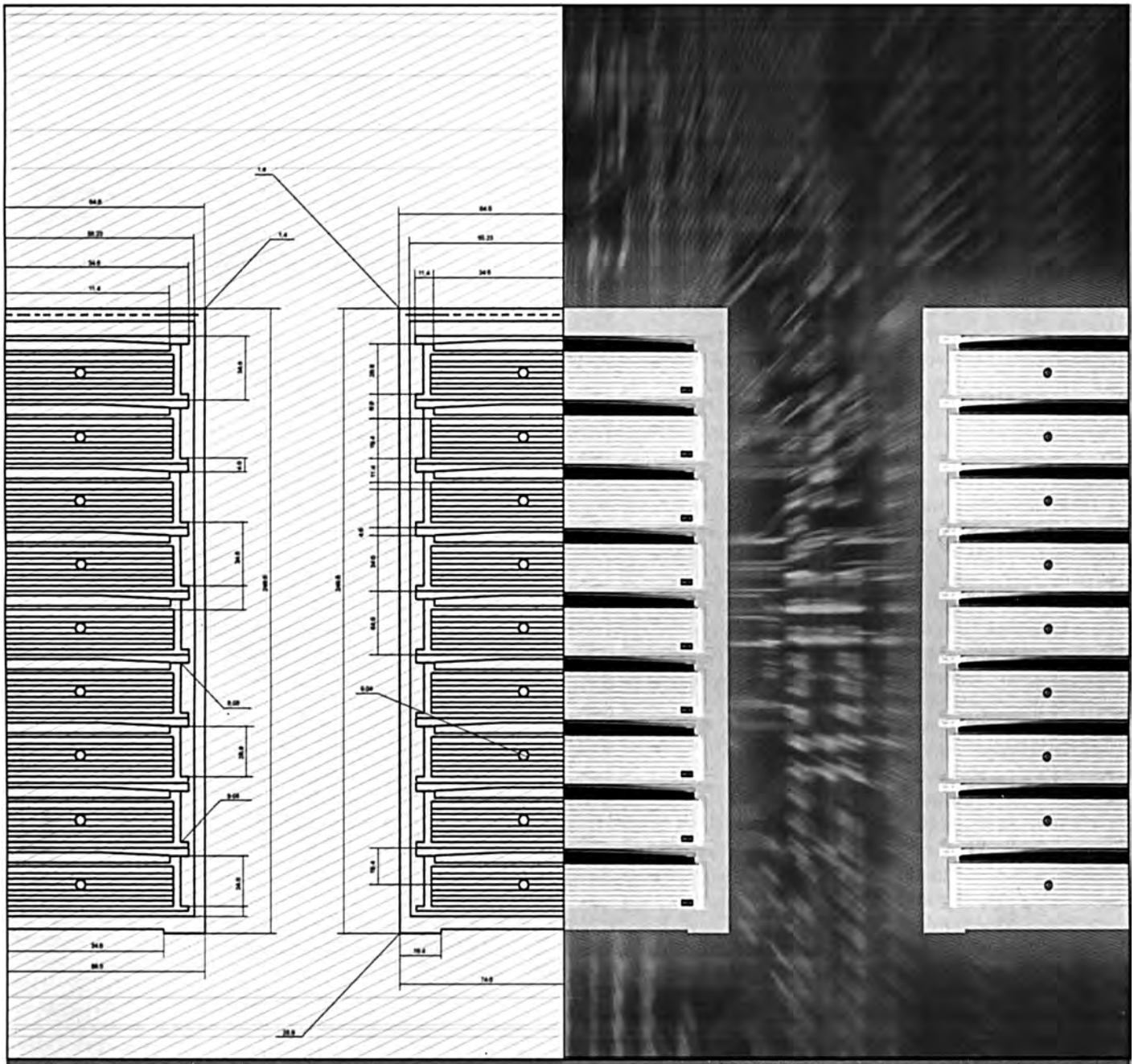
1. Острые экзогенные отравления ПФС, ФОС и ПЖ в 78–88% случаев сопровождаются выраженными гемореологическими расстройствами с преимущественным развитием синдрома повышенной вязкости крови, который имеет место при всех отравлениях ПФС и ПЖ и в 77% случаев отравлений ФОС.
2. Гемореологические расстройства усугубляются в зависимости от увеличения экспозиции токсикантов в организме, возраста больных и присоединения воспалительных процессов в легких.
3. Комплексная детоксикация с использованием ИТТ, ГС, других эфферентных методов детоксикации, а также физиогемо- и фармакотерапии наряду с активной элиминацией яда из организма способствует устранению гемореологических и микроциркуляторных нарушений, что сочетается со значительным улучшением клинических показателей, характеризующих результаты лечения.
4. В качестве предоперационной подготовки для улучшения текучести крови, повышения темпа ее очищения от токсикантов в процессе экстракорпоральной детоксикации, а также с целью действенного ускорения естественной детоксикации организма принципиальное значение имеет коррекция гемореологических расстройств с помощью магнитной и сочетанной физиогемотерапии.
5. Проведение комплексной детоксикационной терапии у больных с острыми экзогенными отравлениями требует мониторинга гемореологического статуса на всех этапах лечения, что в свою очередь может быть использовано для дальнейшего совершенствования детоксикационных технологий.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бецкий О.В., Голант М.Б., Девятков Н.Д. Миллиметровые волны в биологии. — М.: Знание, 1988. — 63 с.*
2. *Боенко И.Д., Модекин И.И., Попов М.П. Магнитное поле как фактор, изменяющий эквидистантность эритроцитов // В кн.: Магнитные поля в биологии, медицине и сельском хозяйстве / Тезисы докладов II обл. науч.-пр. конф. «Магнитные поля в биологии, медицине и сельском хозяйстве». – Ростов-на-Дону, 1985. – С. 8-9.*
3. *Владимиров Ю.А. Три гипотезы о механизме действия лазерного облучения на организм человека. — Эфферентная медицина. — М., 1994. — С. 51-66.*
4. *Гольдфарб Ю.С., Бадалян А.В., Мелконян Ш.Л. с соавт. Использование физиогемотерапии для повышения эффективности комплексной детоксикации организма при острых отравлениях // III научно-практ. конф. ГВКГ им. Н.Н. Бурденко «Внепочечные методы очищения крови в специализированной медицинской помощи». — М., 1997. – С. 19-21.*
5. *Гольдфарб Ю.С., Бурыкина И.А., Ильяшенко К.К. Медикаментозные способы профилактики осложнений гемосорбции у больных с экзо- и эндотоксикозами // Матер. IV республ. конф. «Сорбенты медицинского назначения и механизмы их лечебного действия». — Донецк, 1988. – С. 256-257.*
6. *Гольдфарб Ю.С., Бурыкина И.А., Поцхверия М.М. с соавт. Принципы комплексного использования методов физиогемотерапии при острых экзогенных отравлениях // Физиогемотерапия при острых экзо- и эндотоксикозах: Респ. сб. науч. тр. – М.: МЗ РСФСР, НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, 1991. – Т. 88. – С. 38-46.*
7. *Гольдфарб Ю.С., Лужников Е.А., Ельков А.Н. Патогенез эндотоксикоза в токсикогенной стадии острых отравлений психофармакологическими препаратами и интегральная оценка его выраженности // 2-й съезд токсикологов России. — М., 2003. — С. 329-330.*
8. *Гольдфарб Ю.С., Лужников Е.А., Поцхверия М.М. с соавт. Физиогемотерапия острых отравлений — 20-летние итоги // 2-й съезд токсикологов России. — М., 2003. — С. 226-227.*
9. *Горнаев Б.И., Дорничев В.М., Литвинова И.В. Влияние искусственных магнитных полей на систему крово-*

обращения // В кн.: Магнитные поля в биологии, медицине и сельском хозяйстве / Тезисы докладов II обл. науч.-пр. конф. – Ростов-на-Дону, 1985. — С. 107-108.

10. Ильяшенко К.К., Лужников Е.А., Хватов В.Б. с соавт. Нарушение гемореологических показателей при тяжелых отравлениях азалептином и финлепсином // X Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». — М., 2003. — С. 459.
11. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. — М.: Медицина, 1999. — 416 с.
12. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С. Коррекция нарушений химического гомеостаза при острых экзогенных отравлениях // Эффер. тер., 1995. – № 3. – С. 3–12.
13. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С. Физиогемотерапия острых отравлений. — М.: Медпрактика-М, 2002. — 200 с.
14. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Марупов А.М. Особенности диагностики и лечения синдрома эндотоксикоза при острых отравлениях химической этиологии // Анестезиол. и реаниматол., 2002. — № 2. — С. 9-14.
15. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Поцхверия М.М. с соавт. Варианты детоксикационных технологий при острых экзо- и эндотоксикозах // Матер. науч.-практ. конф. «Заместительное лечение и детоксикация в специализированной интенсивной терапии». — М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2003. — С. 22-26.
16. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Ястребова Е.В. Механизмы детоксикационного эффекта физико-химической гемотерапии при острых экзогенных отравлениях // Токсикол. вестн. – 2000. – № 6. – С. 2-9.
17. Лужников Е.А., Мисуловин Я.И., Гольдфарб Ю.С. с соавт. Устройство для магнитогемотерапии. — Патент РФ № 2012383 от 15.05.94 г. Приоритет от 27.06.91г. по заявке на изобр. № 4951148. – Оп. в БИ, 1994. – № 9. – С. 40.
18. Немцев И.З., Лапшин В.П. О механизме действия низкоинтенсивного лазерного излучения // Вопр. курортол., физиотер. и леч. физкульт., 1997. – № 1. – С. 22-24.
19. Николаев В.Г. Метод гемокарбоперфузии в эксперименте и клинике. — Киев: Наукова думка, 1984. — 359 с.
20. Радзивил Г.Г. Минскер Г.Д. Реологические свойства крови у больных в терминальных состояниях // Анестезиол. и реаниматол., 1985. — № 2. — С. 22-27.
21. Ройтман Е.В. Биореология, клиническая гемореология, основные понятия, показатели, оборудование (лекция) // Клинич. лабор. диагностика, 2001. — № 5. — С. 25-32.
22. Самойлова К.А., Дуткевич И.Г., Оболенская К.Д. с соавт. О пусковых механизмах лечебного действия аутокрови, фотомодифицированной видимым светом (лазерным и дневным) у хирургических больных // Вестн. хир. им. И.И. Грекова, 1991. – Т. 146. – № 2. – С. 87-92.
23. Ушаков А.А., Брыкин В.Н., Величко А.Я. Влияние импульсного магнитного поля на микроциркуляторное русло кожи // Воен.-мед. журн., 2000. – Т. 321, № 3. – С. 39-41.
24. Хватов В.Б., Мелконян Ш.Л., Гольдфарб Ю.С. с соавт. Гемореологические изменения у больных с острыми отравлениями психотропными и снотворными средствами при сочетанной физиогемотерапии // Седьмая конф. Моск. общ-ва гемафереза. — М., I999. — С. 147.
25. Born G.V.R. Quantitative investigation into aggregation of blood platelets // J. Physiol. (L), 1962. — Vol. 162. — P. 67-72.
26. Dintenfass L. Blood microrheology viscosity factors in blood flow, ischemia and thrombosis. –London, Butterworth, 1974.



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

К патогенезу нарушений гемореологии при печеночной недостаточности и их коррекция церулоплазмином

М.В. Осиков, Л.В. Кривохижина

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», Челябинск

On pathogenesis of hemorheological disorders in acute hepatic failure and their correction with ceruloplasmin

M.V. Osikov, L.V. Krivokhizhina

State educational institution of higher professional education «Chelyabinsk state medical academy of Federal agency of health care and social development», Chelyabinsk

Acute hepatic failure is a devastating complication of liver diseases characterized by high mortality. We have found that liver failure induced by s.c. injection of carbon tetrachloride (0,2 ml/100 g body weight) resulted in neutrophilic leukocytosis, thrombocytopenia, increased platelet and erythrocyte aggregation and erythrocyte-platelet interaction. On the contrary, leukocyte-endothelium interactions were inhibited. We have investigated the therapeutic correction possibility of hemorheological disorders with acute phase protein — ceruloplasmin (CP). CP was injected twice in overall dose of 40 mg/kg. CP administration resulted in reduction of red blood cells and platelet content and elevation of neutrophil and lymphocyte content. CP normalized erythrocyte and platelet aggregation, moderated erythrocyte-platelet interactions, but simultaneously increased adhesion of blood cells to endothelium.

Key words: *ceruloplasmin — hemorheology — acute hepatic failure*

ВВЕДЕНИЕ

Гемореологические параметры определяются содержанием белков и электролитов в плазме, а также количественным составом и функциональной активностью клеток в периферической крови. В этом аспекте весьма интересной является проблема межклеточной и внутриклеточной кооперации в крови. Наряду с известным феноменом деформируемости клеток определенный вклад в формирование реологических свойств крови могут вносить корпоративные связи, опосредованные клеточно-клеточными и эндотелиально-клеточными взаимодействиями. Развитие печеночной недостаточности (ПН) сопровождается значительными изменениями реологических параметров крови: возникает гипо- и диспротеинемия, дисэлектролитемия, коагулопатия, дисфункция клеток крови и эндотелия [1]. С нашей точки зрения, перспективным патогенетически обоснованным и клинически востребованным является изучение вклада дисфункции клеточных взаимодействий в крови в развитие гемореологических нарушений при ПН, а также возможности их экспериментальной коррекции.

Известно, что в ответ на повреждение или интоксикацию любой этиологии в печени индуцируется синтез реактантов острой фазы, являющихся неспецифическими факторами защиты разнопланового действия. Несмотря на то, что функции многих из этих веществ остаются неясными, их адаптивная значимость для организма в ходе острофазовой реакции не вызывает сомнения [2]. В условиях ПН, когда имеется депрессия белоксинтетической функции печени, образование многих реактантов острой фазы резко снижается, что может иметь определенное значение в патогенезе гемореологических нарушений, в том числе через изменение функционального состояния клеток крови и корпоративных клеточных связей.

Одним из представителей реактантов острой фазы является церулоплазмин (ЦП), его концентрация в сыворотке увеличивается через 48–72 часа после повреждения на 50–75% по сравнению с исходной [3, 4]. ЦП является полифункциональным медьсодержащим белком a_2-глобулиновой фракции плазмы. Установлены гемопоэзстимулирующие, антиоксидантные, антиагрегантные, дезинтоксикационные, иммуномодулирующие свойства ЦП [5–7]. ЦП проявляет положительный эффект в комплексной терапии больных с почечной недостаточностью и токсической нейтропенией [8, 9]. Цель настоящей работы — исследовать вклад дисфункции клеточных взаимодействий в крови в патогенез гемореологических нарушений при ПН и влияние церулоплазмина на эти процессы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на 75 белых беспородных крысах-самцах массой 200–220 грамм. ПН индуцировали однократным подкожным введением 50% раствора четыреххлористого углерода в растительном масле в дозе 0,4 мл/100 г массы тела [10].

Таблица 1.

Влияние церулоплазмина на количественный состав клеток периферической крови при печеночной недостаточности (M±m)

Показатели	Группа 1 Интактные *n=23*	Группа 2 ПН *n=17*	Группа 3 ПН+ЦП *n=15*
Эритроциты ($\times10^{12}$/л) σ	6,55±0,07 0,35	6,55 ± 0,16 0,64	6,34 ± 0,04 0,17 *, **(WW)
Тромбоциты ($\times10^{9}$/л) σ	832,00 ± 67,23 212,59	710,00 ± 15,18 52,57 * (WW)	630,00 ± 26,42 83,53 *, **
Лейкоциты ($\times10^{9}$/л) σ	13,79 ± 0,89 2,82	14,59 ± 0,75 2,58	17,61 ± 0,99 3,12 *, **
Нейтрофилы п/ядерные ($\times10^{9}$/л) σ	0,24 ± 0,05 0,13	0,63 ± 0,04 0,15 *	0,74 ± 0,08 0,25 *, **(WW)
Нейтрофилы с/ядерные ($\times10^{9}$/л) σ	1,38 ± 0,15 0,43	2,87 ± 0,12; 0,41 *	2,74 ± 0,18; 0,56 *
Нейтрофилы всего ($\times10^{9}$/л) σ	1,62 ± 0,19 0,54	3,49 ± 0,14 0,49 *	3,49 ± 0,25 0,78 *
Эозинофилы ($\times10^{9}$/л) σ	0,37 ± 0,11 0,32	0,32 ± 0,03; 0,11	0,40 ± 0,08 0,26
Лимфоциты ($\times10^{9}$/л) σ	11,04 ± 0,75 2,12	10,15 ± 0,60 2,09	13,06 ± 0,71 2,25 **

Примечание: ** — p<0,05 при сравнении с группой 1; ** — p<0,05 при сравнении с группой 2 по t-критерию (U — критерию Манна-Уитни; WW — критерию Вальда-Вольфовитца).*

Поражение печени верифицировали морфологическими и биохимическими методами: определяли содержание общего белка, билирубина, АсАТ, АлАТ в сыворотке наборами Bio-La-Test (PLIVA-Lachema). Препарат церулоплазмин (НПО «Иммунопрепарат», Уфа) вводили внутрибрюшинно двукратно в разовой дозе 20 мг/кг одновременно с четыреххлористым углеродом и на 2 сутки эксперимента. Установлено, что ЦП крысы по своим структурно-функциональным свойствам существенно не отличается от человеческого [3]. Исследования проводили через 72 часа от момента индукции ПН — во время наиболее выраженных изменений в печеночной ткани и уровня «печеночных» токсинов в сыворотке. Кровь получали у наркотизированных крыс пункцией сердца и стабилизировали 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении кровь : цитрат = 9 : 1. Исследовали следующие гемореологические показатели: количество клеток крови, агрегацию эритроцитов, агрегацию тромбоцитов, адгезивную способность эритроцитов, тромбоцитов и популяций лейкоцитов к эндотелию, эритроцитарно-тромбоцитарные взаимодействия. Количество клеток в периферической крови определяли общепринятым меланжерным методом путем световой микроскопии в камере Горяева [11], для окраски тромбоцитов использовали краситель метиленовый синий [12]. Агрегационную способность клеток определяли турбидиметрическим методом Борна в модификации *Люсова В.А. с соавт.* [13,14]. Регистрацию агрегации проводили при температуре 37°С и постоянном перемешивании среды магнитной мешалкой. Эритроциты трижды отмывали забуференным физиологическим раствором с pH=7,40 и готовили рабочую суспензию с концентрацией клеток 10×10^{10}/л. В качестве индуктора агрегации эритроцитов использовали краситель альциановый голубой. Агрегацию тромбоцитов исследовали в тромбоцитарной плазме с концентрацией клеток 300×10^{9}/л. Для индукции агрегации тромбоцитов применяли раствор АДФ в конечной концентрации 7×10^{-6} М. Регистрировали максимальную амплитуду (МА в мм), время агрегации (ВА в мин.), скорость агрегации (СА в мм/мин.) и аналогичные показатели первой (A_1, B_1, C_1) и второй (A_2, B_2, C_2) волн агрегатограммы. Эритроцитарно-тромбоцитарные взаимодействия изучали в суспензии трижды отмытых клеток. После смешивания клетки инкубировали при 37°С 30 минут и определяли количество эритроцитарно-тромбоцитарных коагрегатов (ЭТК) в объеме пробы. ЭТК дифференцировали на малые (1–2 эритроцита и 1–2 тромбоцита в составе) и большие (больше 3 эритроцитов и тромбоцитов). Адгезивную способность клеток крови изучали по их способности прилипать к эндотелию сосудистой стенки по разработанной оригинальной методике [15].

Таблица 2.

Влияние церулоплазмина на показатели агрегации эритроцитов при печеночной недостаточности (M±m)

Показатели	Группа 1 Интактные *n=21*	Группа 2 ПН *n=6*	Группа 3 ПН+ЦП *n=6*
МА (мм) σ	106,81 ± 3,48 15,95	123,50 ± 3,68 9,01 *	126,50 ± 3,53 8,64 *
ВА (мин.) σ	16,83 ± 0,43 1,97	17,27 ± 0,68 1,65	20,20 ± 0,59 1,44 *, **
СА (мм/мин.) σ	6,38 ± 0,20 0,94	7,22 ± 0,38 0,93 * (U)	6,27 ± 0,12 0,29 **
A_1 (мм) σ	80,57 ± 3,05; 13,97	102,17 ± 3,52 8,61 *	103,83 ± 5,49 13,45 *
B_1 (мин.) σ	8,55 ± 0,29 1,35	10,10 ± 1,03 2,53	9,77 ± 0,68 1,67
C_1 (мм/мин.) σ	9,54 ± 0,37 1,72	10,73 ± 1,28 3,13	10,74 ± 0,44 1,08
A_2 (мм) σ	26,05 ± 1,08 4,96	21,33 ± 2,59 6,35	22,83 ± 2,89 7,08*(WW)
B_2 (мин.) σ	8,27 ± 0,31 1,42	7,17 ± 0,93 2,27	10,43 ± 0,28 0,69 *, **
C_2 (мм/мин.) σ	3,16 ± 0,09 0,42	3,04 ± 0,27 0,65	2,17 ± 0,23 0,57 *, **

*Примечание: * — p<0,05 при сравнении с группой 1; ** — p<0,05 при сравнении с группой 2 по t-критерию (U — критерию Манна-Уитни; WW — критерию Вальда-Вольфовитца).*

У наркотизированной крысы пропускали через участок аорты определенной площади фиксированный объем аутологичной крови с известным количеством клеток под постоянным давлением 100 мм. рт. ст. при температуре 37°С и подсчитывали количество клеток крови на выходе с определением % адгезии эритроцитов, тромбоцитов и популяций лейкоцитов. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica v. 6.0 for Windows», применяя параметрические (t-критерий) и непараметрические (Манна-Уитни, Вальда-Вольфовитца) критерии [16].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Развитие ПН сопровождалось изменениями количественного состава периферической крови: отмечено снижение содержания тромбоцитов и развитие нейтрофильного лейкоцитоза с заинтересованностью палочкоядерных и сегментоядерных форм (**табл. 1**). Функциональная активность клеток крови при ПН подверглась более значимым изменениям (**табл. 2**). Прежде всего, необходимо отметить ускорение агрегации эритроцитов с преимущественным изменением первой волны агрегации, отражающей образование незначительных по величине двухмерных агрегатов [17]. Увеличение скорости агрегации эритроцитов было связано с ростом амплитуды, а не изменением времени агрегации. Зафиксированы аналогичные по направленности, но более выраженные по интенсивности изменения агрегационной функции тромбоцитов (**табл. 3**). Интересно, что в данном случае в ускорение агрегации клеток внесли вклад как реакционная способность тромбоцитов в ответ на АДФ (увеличение C_1), так и собственная проагрегантная активность клеток (рост C_2). Заслуживает внимания факт более быстрого взаимодействия тромбоцитов друг с другом за счет уменьшения времени агрегации при незначительном увеличении амплитуды. Зафиксировано увеличение количества эритроцитарно-тромбоцитарных коагрегатов за счет малых форм (**табл. 4**). Количество больших ЭТК при этом значительно снижалось. Изменения эндотелиально-клеточных взаимодействий при ПН затронули только клетки крови «белого ряда». Прилипание лейкоцитов к эндотелию достоверно снижалось за счет гранулоцитов и агранулоцитов в равной степени.

Применение ЦП на фоне ПН приводило к неоднозначным изменениям клеточного состава периферической крови: снижению количества эритроцитов и тромбоцитов, лейкоцитозу с увеличением палочкоядерных форм нейтрофилов и лим-

Таблица 3.

Влияние церулоплазмина на показатели агрегации тромбоцитов при печеночной недостаточности (M±m)

Показатели	Группа 1 Интактные *n=12*	Группа 2 ПН *n=7*	Группа 3 ПН+ЦП *n=7*
МА (мм) σ	60,50 ± 4,74 16,47	71,86 ± 2,99 7,93	92,20 ± 2,33 5,22 *, **
ВА (мин.) σ	6,88 ± 0,49 1,69	5,47 ± 0,28 0,73 * (U)	9,20 ± 0,58 1,30 *, **
СА (мм/мин.) σ	9,19 ± 0,94 3,25	13,24 ± 0,53 1,41 *	10,28 ± 1,03 2,29 **
A_1 (мм) σ	41,33 ± 3,58 12,39	47,71 ± 3,05 8,08	62,80 ± 2,33 5,22 *, **
B_1 (мин.) σ	2,87 ± 0,22 0,77	2,03 ± 0,09 0,24 *	3,06 ± 0,09 0,22 **
C_1 (мм/мин.) σ	15,72 ± 2,02 6,99	23,54 ± 1,15 3,04 *	20,71 ± 1,51 3,37
A_2 (мм) σ	19,17 ± 2,41 8,36	24,14 ± 2,09 5,55	29,40 ± 1,40 3,13 *
B_2 (мин.) σ	4,03 ± 0,46 1,59	3,44 ± 0,29 0,79	6,12 ± 0,51 1,14 *, **
C_2 (мм/мин.) σ	4,84 ± 0,38 1,32	7,03 ± 0,21 0,55 *	4,93 ± 0,44 0,98 **

*Примечание: * — p<0,05 при сравнении с группой 1; ** — p<0,05 при сравнении с группой 2 по t-критерию (U — критерию Манна-Уитни; WW — критерию Вальда-Вольфовитца).*

фоцитов (**табл. 1**). ЦП оказывал влияние на корпоративные клеточные взаимодействия: отмечено удлинение времени агрегации эритроцитов, что приводило к нормализации скорости агрегации (**табл. 2**). Преимущественной точкой приложения для действия ЦП являлись крупные эритроцитарные агрегаты, о чем свидетельствовали изменение амплитуды и времени агрегации второй волны агрегатограммы. Под влиянием ЦП скорость агрегации тромбоцитов снижалась за счет первой и второй волн агрегации с более значимым влиянием на вторую волну, что удлиняло процесс агрегации клеток в целом (**табл. 3**). Таким образом, ЦП, изменяя конфигурацию агрегатограммы эритроцитов и тромбоцитов, оказывал модулирующий эффект на длительность и/или выраженность клеточных взаимодействий и приводил к норме интегральный показатель процесса — скорость агрегации. ЦП угнетал эритроцитарно-тромбоцитарные взаимодействия при ПН за счет малых форм ЭТК, но без достижения значений интактных животных (**табл. 4**). Особого внимания заслуживает факт усиления под влиянием ЦП эндотелиально-клеточных взаимодействий при ПН. ЦП повышал адгезию к эндотелию всех клеток крови. Стимуляция адгезии лейкоцитов при этом реализовалась за счет агранулоцитов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Изменения количественного состава клеток периферической крови при ПН затрагивали наиболее функционально активные элементы — тромбоциты и лейкоциты, реализующие свое действие при всех острых реакциях повреждения. Снижение числа тромбоцитов в крови могло быть результатом потребления активированных клеток пораженными тканями печени, увеличения образования эритроцитарно-тромбоцитарных коагрегатов и отражением реакционной способности клеток к образованию тромбоцитарных агрегатов.

Нейтрофильный лейкоцитоз, согласно полученным результатам, был обусловлен двумя моментами: увеличением костномозговой продукции клеток, что подтверждалось возрастанием в периферической крови молодых форм нейтрофилов и снижением адгезивной способности лейкоцитов в условиях ПН. Накопление и циркуляция в крови эндогенных токсинов при ПН подразумевает их воздействие на клетки крови и эндотелиоциты. Достоверное повышение содержания в плазме билирубина (48,32 ± 1,65 мкмоль/л; *p<0,05*), АлАТ (110,43 ± 112,87; *p<0,05*), АсАТ (340,14 ± 1165,41; *p<0,05*) не могло остаться бесследным для внутриклеточных биохимических процессов, синтеза адгезинов *de novo*, их экспрессии на клеточные

Таблица 4.

Влияние церулоплазмина на межклеточные взаимодействия в крови при печеночной недостаточности (M±m)

Показатели	Группа 1 Интактные *n=7*	Группа 2 ПН *n=6*	Группа 3 ПН+ЦП *n=6*
Малые ЭТК (у.е.) σ	49,00 ± 2,92; 7,72	92,00 ± 2,92; 7,16 *	62,60 ± 0,81; 1,82 *, **
Большие ЭТК (у.е.) σ	3,71 ± 0,52; 1,38	0,33 ± 0,21; 0,52 *	0,40 ± 0,24; 0,55 *
Всего ЭТК (у.е.) σ	52,71 ± 2,83; 7,48	92,33 ± 2,88; 7,06 *	63,00 ± 0,63; 1,41 *, **
Эритроциты (% адгезии к эндотелию) σ	9,42 ± 0,95; 3,01	9,76 ± 1,70; 4,82	22,92 ± 3,40; 8,34 *, **
Тромбоциты (% адгезии к эндотелию) σ	28,20 ± 2,66; 8,39	23,03 ± 1,96; 5,56	30,89 ± 2,04; 5,01 **
Лейкоциты (% адгезии к эндотелию) σ	20,23 ± 2,43; 7,67	14,82 ± 4,00; 11,31 *(WW)	36,30 ± 7,95; 19,48 *, **
Гранулоциты (% адгезии к эндотелию) σ	58,06 ± 5,28; 16,69	44,79 ± 2,38; 6,74 *(WW)	54,07 ± 10,51; 25,75 *(WW)
Агранулоциты (% адгезии к эндотелию) σ	16,37 ± 2,50; 7,91	11,87 ± 3,63; 10,27 *(WW)	28,78 ± 7,67; 18,79 *, **(WW)

*Примечание: * — p<0,05 при сравнении с группой 1; ** — p<0,05 при сравнении с группой 2 по t-критерию (U — критерию Манна-Уитни; WW — критерию Вальда-Вольфовитца).*

мембраны и функциональной активности [18].

Функциональная активность клеток крови при ПН подвергалась более значительным изменениям. Ускорение агрегации эритроцитов и тромбоцитов, увеличение эрироцитарно-тромбоцитарных коагрегатов в кровотоке, по всей видимости, были обусловлены модификациями клеточных мембран и изменениями физико-химических свойств и состава плазмы при ПН. С другой стороны, это могло быть следствием увеличения в крови количества и/или активности веществ проагрегантного действия (тромбоксан A_2, фактор активации тромбоцитов и др.), источниками которых могли выступить функционально измененные лейкоциты, эндотелиоциты, тромбоциты. Возможно, что значительное влияние на агрегацию клеток оказывало изменение онкотическо-осмотического потенциала плазмы в условиях дисэлектролитемии и диспротеинемии.

Эффекты ЦП на количественное представительство и клеточные взаимодействия в крови при ПН, скорей всего, являются следствием его мультипотентных свойств: способности влиять на процессы свободнорадикального окисления, дезинтоксикационных, гемопоэтических и других. ЦП мог оказывать модифицирующее влияние на цитоплазматические мембраны и проявлять свойства модулятора по отношению к функциональному состоянию клеток крови и межклеточным взаимодействиям, что, по нашим данным, проявилось в нормализации показателей агрегации эритроцитов и тромбоцитов и эритроцитарно-тромбоцитарных взаимодействий.

В рассмотренной ситуации ЦП вызывал лейкоцитоз даже в условиях повышения адгезии лейкоцитов к эндотелию. Ранее нами было показано, что ЦП обладает лейкопоэтическими свойствами [7]. Усиление эндотелиально-клеточных взаимодействий, с одной стороны могло ухудшать гемореологию, а с другой — оказывать положительное влияние, опосредованные лейкоцитами и тромбоцитами, на репаративные процессы в тканях. Вопреки известным эритропоэтическим свойствам, ЦП вызывал снижение количества эритроцитов при ПН за счет усиления их адгезии к эндотелиоцитам и проявления «селекционных» эффектов в отношении необратимо поврежденных эритроцитов[5]. В данном случае ЦП как носитель металла переменной валентности мог выступать в роли прооксиданта по отношению к дефектным цитоплазматическим мембранам эритроцитов, нарушать вязко-текучие свойства, асимметричную организацию и пр. В целом, полученные результаты расширяют современные представления о биологической роли белка острой фазы ЦП, в частности, связанной с корпоративными взаимодействиями клеток в крови, однако, диктуют необходимость проведения дальнейших, более глу-

боких исследований по расшифровке механизма его действия.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что печеночная недостаточность, индуцированная повреждением печени четыреххлористым углеродом, сопровождается существенными и в целом неблагоприятными изменениями гемореологии, опосредованными, в частности, клеточными взаимодействиями в крови.
2. Гемореологические эффекты церулоплазмина при печеночной недостаточности не могут быть оценены однозначно: при нормализации показателей клеточных взаимодействий в крови он усиливает эндотелиально-клеточные взаимодействия.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Подымова С.Д. Болезни печени. — М.: Медицина, 1993. — 480 с.*
2. *Назаров П.Г. Реактанты острой фазы воспаления. — СПб.: Наука, 2001. — 423 с.*
3. *Пучкова Л.В., Алейникова Т.Д., Вербина И.А. Биосинтез двух молекулярных форм церулоплазмина в печени крысы и их полярная секреция в кровоток и в желчь // Биохимия, 1993. — Т. 58, вып. 12. — С. 1893-1901.*
4. *Санина О.Л., Бердинских Н.К. Биологическая роль церулоплазмина и возможности его клинического применения (обзор литературы) // Вопр. мед. химии, 1986. — № 5. — С.7-14.*
5. *Климова Е.В. Механизм эритропоэтического эффекта церулоплазмина: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Челябинск, 2001. — 22с.*
6. *Ермолаева Е.Н. Влияние церулоплазмина на функциональное состояние тромбоцитов при экспериментальных нарушениях гемостаза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Челябинск, 2003. — 22 с.*
7. *Осиков М.В. Патофизиологическая роль церулоплазмина при лейкоцитозах и лейкопениях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Челябинск, 2003. — 22 с.*
8. *Солодовникова О.А. К патогенезу анемии при хронической почечной недостаточности у больных, находящихся на гемодиализе, и её коррекция церулоплазмином: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Челябинск, 2003. — 22 с.*
9. *Жбанкова Т.Н. Прогнозирование и профилактика токсической нейтропении при химиотерапии злокачественных опухолей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Уфа, 1999. — 26 с.*
10. *Фишер А. Физиология и экспериментальная патология печени. — Будапешт, 1961. — 230 с.*
11. *Тодоров Й. Клинические лабораторные исследования в педиатрии. — София: Медицина и физкультура, 1968. — 1064 с.*
12. *Ронин В.С. Способ окраски тромбоцитов для подсчета в счетной камере // Лабораторное дело, 1983. — № 1. — С. 61-62.*
13. *Люсов В.А., Белоусов Ю.Б., Савенков М.П. К методу определения агрегации тромбоцитов и эритроцитов // Лабораторное дело, 1976. — № 8. — С. 463-468.*
14. *Born G.V.R. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal // Nature, 1962. — Vol. 194. — P. 927-929.*
15. *Осиков М.В., Кривохижина Л.В., Смирнов Д.М. Церулоплазмин и адгезивная способность лейкоцитов и эндотелия // Материалы IV международной научно-практической конференции «Здоровье и образование в XXI веке»: Москва, 2003. — С. 468-469.*
16. *Гланц С. Медико-биологическая статистика. — М.: Практика, 1999. — 438 с.*
17. *Ройтман Е.В., Морозов Ю.А., Исаева А.М. и др. Феномен адренергической агрегации эритроцитов в эксперименте и в клинике // Тромбоз, гемостаз и реология, 2004. — № 3 (19). — С. 69-73.*
18. *Keshavan P., Deem T.L., Schwemberger S.J. Unconjugated Bilirubin Ingibits VCAM-1-Mediated Transendothelial Leukocyte Migration // J. Immunol., 2005. — Vol. 174. — P. 3709-3718.*

Диагностика варикозного расширения вен малого таза у женщин

В.Г. Мозес

ГОУВПО «Кемеровская государственная медицинская академия», кафедра акушерства и гинекологии №1

Diagnostics of pelvis minor varicosis in women

V.G. Moses

ГОУВПО «Кемеровская государственная медицинская академия», кафедра акушерства и гинекологии №1

The aim of the research is the creation of the optimal diagnostics algorithm and the definition of the basic principles of the conservative treatment of pelvis minor varicosis (PMV) in women at the main age — biological periods of life.

The research methods. The examination of 710 women in their main age — biological periods of life was held: adolesments, the patients of reproductive age, in mature pregnancy, in postnatal period, in the periods of praemenopause and postmenopause. To defind the criteria of PMV the venous system of all patients pelvis minor was investigated with the help of transabdominal and transvaginal ultrasonography and dopplerography. Transmetral phlebography was used in case of ineffective ultrasonic methods.

The results of the research. While giving the diagnosis it is more reasonable and effective to use 3 stage-system of the patients examination with PMV. On the first stage of the examination attention is paid to the correct interpretation of clinical symptoms of the disease as well as the results of the common and gynecological examination. **On the second stage** of the examination the screening methods pelvis minor venous system investigation are used — transvaginal and transabdominal ultrasonography and dopplerography. **On the third stage**, in case of ineffective screening methods of the investigation, invasive method of the pelvis minor venous system investigation is used — transmetral phlebography.

Key words: *pelvis minor varicosis — diagnostics — treatment — optimal diagnostics algorithm — main principles of conservative treatment of woman PMV*

ВВЕДЕНИЕ

Варикозное расширение вен малого таза у женщин (ВРВМТ) — это хроническое заболевание, часто сопровождающееся болевым синдромом внизу живота и имеющее прогредиентное течение. Частота ВРВМТ по разным данным составляет от 1 до 80% [1, 3]. ВРВМТ несет в себе потенциальную опасность тромбогенных осложнений, частота которых многократно возрастает во время оперативного вмешательства в малом тазу, в послеоперационном и в послеродовом периодах. Таким образом, знание оптимального алгоритма диагностики ВРВМТ для его лечения и своевременной профилактики его осложнений необходимо широкому кругу практических врачей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для определения оптимального алгоритма диагностики и критериев ВРВМТ проведено обследование 710 женщин в основные возрастно-биологические периоды жизни. Все обследованные пациентки с ВРВМТ были разделены на четыре основные группы. В первую основную группу вошло 100 подростков с ВРВМТ от 15 до 18 лет. Вторая основная группа состояла из 51 пациентки с ВРВМТ в репродуктивном периоде жизни — от 18 до 40 лет. В третью основную группу были включены 208 женщин с доношенным сроком беременности, у которых, по данным УЗИ и интраоперационно, определялись признаки ВРВМТ. Все беременные женщины этой группы были родоразрешены путем операции кесарево сечение по акушерским показаниям. Четвертая основная группа состояла из 71 женщины с ВРВМТ периода пременопаузы и постменопаузы — от 55 до 70 лет.

Соответственно основным группам были составлены четыре группы сравнения, в которые вошли практически здоровые женщины без ВРВМТ. Первую группу сравнения составили 50 подростков без ВРВМТ; во вторую группу сравнения вошли 50 женщин без ВРВМТ в репродуктивном периоде жизни; третья группа сравнения состояла из 130 женщин с доношенным сроком беременности, у которых по данным УЗИ и при операции кесарево сечение отсутствовали признаки ВРВМТ; четвертая группа сравнения состояла из 50 женщин периода пременопаузы и постменопаузы без ВРВМТ.

Варикозное расширение вен малого таза диагностировалось клинически и при помощи ультразвуковой сонографии, допплерографии и черезматочной флебографии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При постановке диагноза ВРВМТ наиболее целесообразно и эффективно применять трехэтапную

систему обследования больных. На **первом этапе** обследования обращается внимание на правильную интерпретацию клинических симптомов заболевания, данных общего и гинекологического исследования. **На втором этапе** обследования применяются скрининговые методы исследования венозной системы органов малого таза — трансвагинальная и трансабдоминальная ультрасонография и допплерография. **На третьем этапе**, в случае неэффективности скрининговых методов исследования, используется инвазивный метод исследования венозной системы органов малого таза — черезматочная флебография.

Клиническое течение ВРВМТ существенно зависит от возраста женщины и отличается прогредиентным течением. Тем не менее, заболевание имеет специфические симптомы, которые встречаются во все основные возрастно-биологические периоды жизни женщин. Основными жалобами при ВРВМТ являются боли в нижней части живота разнообразной силы, интенсивности и иррадиации и повышенная секреция из половых путей. Сочетание этих двух жалоб сопровождают больных ВРВМТ на протяжении всей жизни.

Тщательно собранный анамнез часто позволяет выявить факторы, негативно влияющие на венозную гемодинамику в органах малого таза и повышающие риск развития ВРВМТ у женщин. К ним относятся: тяжелый физический труд и работа в вынужденном положении стоя и сидя, перенесенные воспалительные заболевания внутренних гениталий, использование в качестве контрацепции прерванного полового сношения, большое количество родов.

При тщательном вагинальном исследовании, как следующем этапе диагностики, можно выявить специфические симптомы ВРВМТ, которые встречаются во все основные возрастно-биологические периоды жизни. К ним относятся: болезненность при пальпации внутренних стенок таза, тяжи и узелки вен, пальпируемые по внутренним стенкам таза, и цианоз влагалища.

Ультразвуковое исследование предоставляет существенные возможности в диагностике нарушения венозной гемодинамики в органах малого таза у женщин, позволяя неинвазивно исследовать сосудистую систему в зоне интереса и проводить ее визуальный и количественный анализ. Высокая диагностическая ценность ультразвукового исследования заключается в возможности выявления органического поражения венозной системы ма-

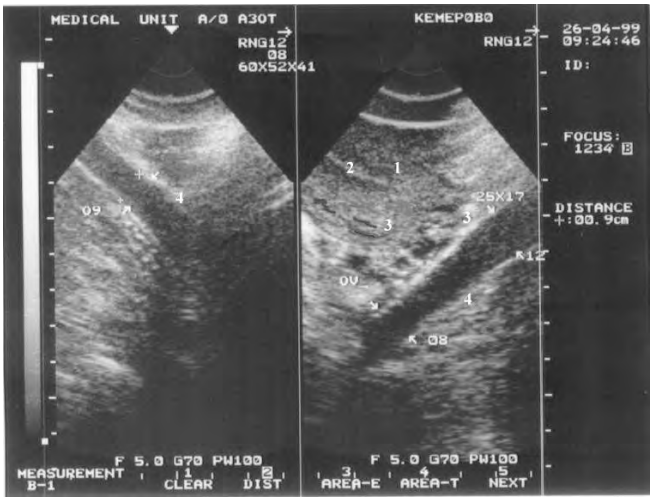


Рис. 1. Эхограмма варикозного расширения вен малого таза
1. Матка;
2. М-эхо;
3. Расширенные внутриорганные (аркуатные) вены задней стенки матки;
4. Варикозно расширенные магистральные (внутренние подвздошные) вены.

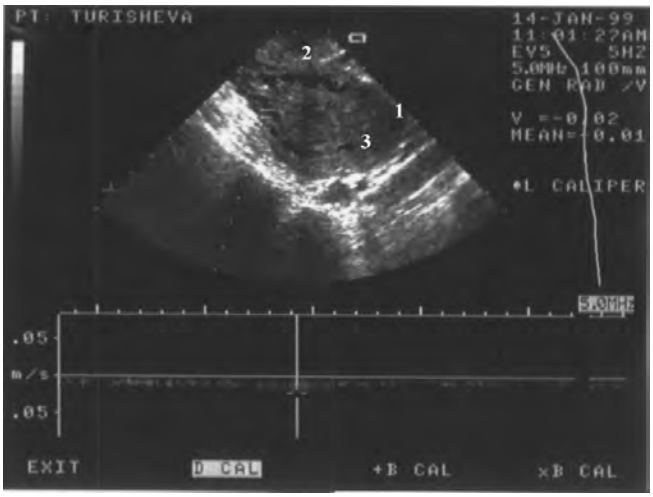


Рис.2. Допплерограмма варикозного расширения вен малого таза
1. Матка;
2. Варикозно расширенные маточные ветви маточной вены;
3. Расширенные аркуатные вены.

лого таза уже на этапе доклинических форм заболевания. Особенную актуальность это исследование приобретает у подростков, позволяя наметить пути профилактики ВРВМТ уже на начальном этапе формирования заболевания (**рис. 1**).

Максимальный диаметр маточных вен обычно не превышает 0,3 до 0,5 см; аркуатных сосудов — 0,2 см, а диаметр внутренних подвздошных вен варьирует от 1 см до 1,2 см. [2].Основным критерием выраженного флебостаза в органах малого таза является увеличение диаметра основных венозных коллекторов малого таза: маточных, яичниковых, внутренних подвздошных и аркуатных вен. В **таблице 1** приведены ультразвуковое критерии

Таблица 1

Ультразвуковые критерии ВРВМТ у женщин в основные возрастно-биологические периоды жизни

Локализация	Подростки	Репродуктивный возраст	Доношенная беременность	Послеродовый период	Период пременопаузы и постменопаузы
Диаметр маточных вен (см)					
Справа	0,64±0,009	0,94±0,029	1,42±0,02	1,19±0,02	1,08±0,05
Слева	0,65±0,009	0,92±0,02	1,41±0,02	1,18±0,02	1,16±0,05
Диаметр магистральных (внутренних подвздошных) вен (см)					
Справа	1,35±0,02	1,15±0,02	1,64±0,02	1,51±0,02	1,7±0,04
Слева	1,36±0,03	1,18±0,04	1,65±0,02	1,52±0,02	1,73±0,04
Диаметр яичниковых вен (см)					
Справа	0,59±0,02	0,41±0,03	—	0,5±0,02	0,46±0,03
Слева	0,58±0,03	0,37±0,03	—	0,6±0,05	0,4±0,03
Диаметр аркуатных вен (см)					
	0,35±0,01	0,44±0,002	—	0,54±0,02	0,38±0,02

Таблица 2

Допплерографические критерии ВРВМТ у женщин в основные возрастно-биологические периоды жизни

Локализация	Подростки	Репродуктивный возраст	Период пременопаузы и постменопаузы
Пиковая систолическая скорость кровотока (Vps) в маточных венах см\сек			
Справа	4,13±0,14	1,8±0,4	1,3±0,4
Слева	4,17±0,15	1,4±0,5	1,4±0,4

ВРВМТ у женщин в основные возрастно-биологические периоды жизни.

Допплерография венозной системы малого таза (**рис. 2**) в сочетании с ультрасонографией позволяет приблизить достоверность исследования к золотому стандарту — флебографическому исследованию. В качестве скрининга ВРВМТ можно использовать определение скорости венозного кровотока в маточных венах.

Чувствительность допплерографии кровотока в маточных венах в диагностике ВРВМТ у женщин составляет 95%. В норме, при проведении допплерографии в спектральном режиме, в маточных венах регистрируется двухфазный кровоток, синхронизированный с дыханием. Среднее значение пиковой систолической скорости кровотока в маточных венах равняется 6,2±2,1см/с [2]. Количественные данные допплерографии у пациенток с ВРВМТ в основные возрастно-биологические периоды жизни представлены в **таблице 2**.

Черезматочная флебография, несмотря на свой «почтенный» возраст и развитие ультразвуковых методов исследования, остается «золотым стандартом» в диагностике ВРВМТ у женщин (**рис. 3**).

Ценность флебографии заключается в возможности оценить состояние венозной системы матки

Рис. 3. Черезматочная флебограмма варикозного расширения вен малого таза.
1. Варикозно расширенная венозная сеть матки.
2. Яичниковые вены.
3. Варикозно расширенная яичниковая вена с измененной топографией и варикозно расширенное венозное сплетение (plexus pampiniformis ovarii).

и придатков, установить функциональную способность клапанной системы, выявить особенности венозного кровотока на серийных флебограм-

мах, определить месторасположение тромбов при тромбофлебитах и флеботромбозах, оценить состояние венозных сплетений, изучить анатомо-топографические особенности ВРВМТ, оценить протяженность и состояние венозных анастомозов. Флебографическое исследование осуществляется при помощи различных методик. В гинекологической практике наиболее распространены две из них: черезматочная и трансвагинальная. Реже, для диагностики овариковарикоцеле, применяется сочетание оварикофлебографии и ренофлебографии. Круг противопоказаний ограничен беременностью и непереносимостью йодсодержащих препаратов.

Таким образом, предложенный алгоритм диагностики ВРВМТ позволяет эффективно диагностировать заболевание и проводить своевременную профилактику тромбогенных осложнений у данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА:

1. *Доманский В.Ю., Соколов А.А., Цветкова Н.В. Ультразвуковая диагностика и рентгеноэндоваскулярное лечение варикозного расширения овариальных вен // Ультразвуковая диагностика. — №2. — 1998. — с.18-21.*
2. *Зыкин Б.И., Медведев М.В. Допплерография в гинекологии. — М.: РАВУЗДПГ. — Реальное время, 2000.*
3. *Рымашевский Н.В., Казарян Э.В., Окороков А.А., Курбатова Э.В. Роль венозной системы в генезе тазовых алгий // Вестник российской ассоциации акушеров-гинекологов. — 1996. — №4. — с.24-27.*

Диагностическая значимость определения Д-димера у больных раком легкого

Е.О. Воробьева, М.В. Ахведиани, М.В. Мартиашвили, Н.А. Шарашидзе

Лаборатория клинической диагностики Института медицинской радиологии АН Грузии, Тбилиси

Diagnostic significance of D-dimer determination in patients with lung cancer

E.O. Vorobiova, M.V. Akhvlediani, M.V. Martiashvili, N.A. Sharashidze

Institute of Medical Radiology of the Georgian Academy of Sciences, Tbilisi

We have studied the specificity and diagnostic significance of the marker of intravascular activation of D-dimer. Ninety nine patients with the lung cancer of various degree of diffusion were examined. Along with the basic parameters of the hemostasis system, the content of D-dimer in blood plasma has been studied. It has been shown that the average content of D-dimer in the patients with the lung cancer sharply exceeds the upper limit of the normal value and correlates with the stage of diffusion of the tumor process. The given changes of the studied parameter point to the active proteins of thrombin and plasmin available in the blood flow, and activation of secondary fibrinolysis taken place. So we suggest to include the sensitive marker of thrombinemia — D-dimer — into examination of the patients with the lung cancer for making appropriate corrections while treating oncologic patients.

Key words: *lung cancer — marker of thrombinemia — D-dimer*

ВВЕДЕНИЕ

Вопрос о тромбозах и эмболиях в клинической онкологии имеет важное значение в связи с широким их распространением и высоким удельным весом этой патологии в общей структуре причин летальности. Многочисленные исследования доказали, что инвазивный рост и метастазирование злокачественной опухоли происходят при непосредственном участии системы гемостаза за счет поступления в кровоток тканевых факторов, обладающих высокой тромбопластической и фибринолитической активностью [1–3, 6, 8].

Учитывая, что нередко расстройства в системе гемостаза опережают клиническую симптоматику развития злокачественной опухоли в организме, многие исследователи пытаются использовать данные изменения для диагностики опухолевого процесса. Большое внимание, которое уделяют данному феномену клиницисты и гемостазиологи, позволило детально изучить механизм тромбообразования у онкологических больных и создать новые методы определения маркеров внутрисосудистого свертывания [3].

Неоценимую помощь в диагностике тромбообразования оказывает тест определения Д-димера как маркера внутрисосудистой активации системы гемостаза. В основе тромботических осложнений лежит внутрисосудистое отложение фибрина вследствие избыточной генерации тромбина. Доказано также, что при активации фибринолиза образуются продукты деградации фибрина/фибриногена. Оценить, что подверглось лизису — фиб-

рин или фибриноген — можно лишь на основании определения Д-димера, который образуется при расщеплении «плазмином» прошитого фибрина. Некоторые исследователи выявили значительные изменения содержания Д-димера в крови у больных злокачественными новообразованиями [5, 7]. Установлено, что Д-димер может служить маркером раннего метастазирования рака [6, 8]. Показано также, что концентрация Д-димера коррелирует с выживаемостью больных злокачественными новообразованиями независимо от стадии распространения опухолевого процесса [12, 14].

Нами было проведено изучение уровня Д-димера у больных раком легкого.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 165 больных обоего пола в возрасте от 40 до 70 лет, находившихся на лечении в Институте медицинской радиологии Академии Наук Грузии, у 99 из которых был диагностирован рак легкого. Диагноз ставился на основании клинической картины заболевания, данных лабораторных (гематологических, биохимических, морфологических) и инструментальных исследований, основанных на результатах рентгенологических, бронхоскопических и компьютерно-томографических исследований органов грудной клетки. При установлении диагноза использовали классификацию TNM.

Среди больных было выделено три группы: основная группа — 99 больных раком легкого с различными стадиями распространения опухолевого процесса; группа сравнения — 32 пациента с доброкачественными образованиями легких; контрольная группа — 34 здоровых лиц.

Кровь для исследования брали из периферических вен после 12–14 часов голодания, используя в качестве антикоагулянта раствор трехзамещенного натрия лимоннокислого. Состояние системы гемостаза оценивали по следующим параметрам: АЧТВ определяли по методике *Coen J.*; протромбиновое время — по методике *Quick A.J.*; тромбиновое время — по методике *Biggs R.M., Macfarlane R.G.*; уровень фибриногена — по методу *Clauss* на механическом коагулометре «*Thrombotrack*» (фирма «*Nycomed*», Норвегия) с помощью реактивов фирмы «*Human*» (Германия). Исследование активности антитромбина III проводили с хромогенным субстратом реактивами фирмы «*Ренам*» (Россия). Для определения уровня Д-димера в плазме использовали наборы реактивов «*FDP-Slidex direct*» фирмы «*Bio Meriux Sa*» (Франция).

Показатели гемостаза выражали в системе СИ Международной классификации. Статистическая обработка данных производилась с использованием t-критерия *Стьюдента*. Различия считали достоверными при $p<0,05$. Все результаты представлены как $M \pm m$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных нами исследований установлено, что система гемостаза у больных раком легкого в процессе развития злокачественной опухоли претерпевает существенные изменения, прогрессирующие по мере развития злокачественного процесса.

Хотя статистически достоверных результатов изменения параметров АЧТВ, тромбинового времени и МНО нами получено не было, однако прослеживалась тенденция к активации второй фазы свертывания, что свидетельствовало, по нашему мнению, об активации свертывающей системы за счет повышенного тромбопластинообразования (**табл. 1**).

Уровень фибриногена возрастал достоверно и коррелировал со степенью распространения злокачественного процесса. Максимальный уровень концентрации фибриногена был зарегистрирован у больных IV стадией рака легкого и составлял $6,01 \pm 0,41$ г/л ($p<0,05$), что на 59% выше, чем у пациентов контрольной группы, и на 246% выше показателей больных доброкачественными опухолями легких, что подтверждает, по нашему мнению, значимость этого параметра как фактора риска развития тромботических осложнений у онкологических больных. В отличие от воспалительных процессов, где увеличение уровня фибриногена имеет транзиторный характер, при онкологическом процессе повышенное содержание фибриногена обладает значительной стойкостью. Наше исследование подтвердило мнение ряда авторов о зависимости концентрации фибриногена от стадии рака легкого [6, 7, 10]. Таким образом, гиперфибриногенемия у больных раком легкого характерна для хронического течения распространенного внутрисосудистого свертывания.

Концентрация уровня антитромбина III снижалась, достигая минимальных цифр у больных IV стадией — $78,0 \pm 1,8\%$ ($p<0,05$), и была на 77% ниже, чем у пациентов контрольной группы; показатели же больных доброкачественными образованиями легких не выходили за рамки нормальных

Таблица 1.

Показатели системы гемостаза у больных раком легкого (M±m)

Показатели	Здоровые лица *n=34*	Доброкачественные опухоли легких *n=32*	Больные раком легкого			
			I стадия *n=7*	II стадия *n=36*	III стадия *n=41*	IV стадия *n=15*
АЧТВ (сек.) p	29,0 ± 1,3 >0,5	30,0 ± 0,5 >0,5	30,0 ± 0,9 >0,5	32,0 ± 0,2 >0,5	28,0 ± 1,9 >0,5	29,0 ± 0,9 >0,5
МНО p	1,01 ± 0,05 >0,5	1,06 ± 0,04 >0,5	1,07 ± 0,04 >0,5	1,090 ± 0,004 >0,5	1,05 ± 0,03 >0,5	1,06 ± 0,03 >0,5
Тромбиновое время (сек.) p	16,0 ± 0,4 >0,5	15,0 ± 0,3 >0,5	17,0 ± 0,5 >0,5	16,00 ± 0,04 >0,5	16,0 ± 0,4 >0,5	17,0 ± 0,5 >0,5
Фибриноген (г/л) p	2,44 ± 0,68 >0,5	3,59 ± 0,97 >0,5	4,49 ± 0,28 >0,5	5,45 ± 0,03 >0,05	5,59 ± 0,64 >0,05	6,01 ± 0,41 >0,05
Антитромбин III (%) p	101,0 ± 3,7 >0,5	97,0 ± 3,4 >0,5	100,0 ± 3,1 >0,5	97,0 ± 0,6 >0,05	78,0 ± 5,3 >0,05	78,0 ± 1,8 >0,05

Таблица 2.

Показатели уровня Д-димера у больных раком легкого (M±m)

Здоровые лица *n=34*	Доброкачественные опухоли легких *n=32*	Больные раком легкого			
		I стадия *n=7*	II стадия *n=36*	III стадия *n=41*	IV стадия *n=15*
500,0 ± 7,5	750,0 ± 8,6	1047,0 ± 103,9	1184,0 ± 7,5	2038,0 ± 101,8	2042,0 ± 53,5
p<0,05	p>8	p<0,00 3	p<0,00 2	p<0,00 1	p<0,00 1

границ. Полученные нами результаты свидетельствуют, что при прогрессировании опухолевого процесса происходит снижение активности антитромбина III в результате его потребления в процессе инактивации факторов свертывания (**табл. 1**).

Уровень Д-димера достоверно возрастал и коррелировал со стадией рака легкого. У обследованных больных среднее содержание уровня Д-димера в плазме достоверно возрастало в зависимости от стадии распространения опухолевого процесса, достигая максимальных цифр у больных IV стадии — 2042,0 ± 53,5 нг/мл (*p<0,001*) и резко превышая показатели больных из группы сравнения (**табл. 2**). Динамика содержания Д-димера у обследуемых больных отражала присутствие в кровотоке активных белков (тромбина и плазмина) и наличие активации репаративного фибринолиза, что по нашему мнению, является неблагоприятным признаком для больных раком легкого, свидетельствующим о нарушении компенсаторно-приспособительных механизмов системы гемостаза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных нами исследований установлено, что система гемостаза у больных раком легкого в процессе развития злокачественной опухоли претерпевает существенные изменения, прогрессирующие по мере развития злокачественного процесса. На основании данных литературы, а также собственного материала можно заключить, что эти расстройства в сочетании с увеличением концентрации в крови Д-димера свидетельствуют о наличии у этих больных хронически протекающего синдрома ДВС и реальной угрозы тромботических осложнений.

Приведенные данные свидетельствуют о необходимости исследования Д-димера у онкологических больных и о большом практическом вкладе, который может дать исследование Д-димера в клинической онкологии. Принимая во внимание тот факт, что повышение уровня Д-димера является проявлением нарушения механизмов адаптации, и учитывая значимость активации системы гемостаза в патогенезе онкологических заболеваний, мы предлагаем включить в обследование больных раком легкого чувствительный маркер тромбинемии — Д-димер. Исследования в этом направлении позволят выявить на раннем этапе риск развития тромботических осложнений, часто встречающихся в онкологической практике, и провести своевременную коррекцию в системе гемостаза наряду с базисной терапией.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Балуда В.П., Балуда М.В., Гольдберг А.П., ten Cate J.W. Претромботическое состояние. Тромбоз и его профилактика // Москва-Амстердам, 1999. — 296 с.*

2. Балуда М.В. Пятый вид оружия в онкологии // Паллиативная медицина и реабилитация, 2001. — № 1. — С. 35-39.

3. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. — М.: Ньюдиамед, 2001. — 365 с.

4. Воробьева Е.О. Взаимоотношения тромбоцитарно–сосудистого и коагуляционно–литического гемостаза у больных раком легкого: Автореф. дисс... канд. мед. наук: Тбилиси, 2005. — 49 с.

5. Калинин И.Л. Д-димеры — ранний тест диагностики тромбозов // Лаборатория, 1999. № 1. С. 16-17.

6. Маджуга А.В., Сомонова О.В., Елизарова А.Л., Астахова В.М. Диагностика и профилактика нарушений системы гемостаза у больных со злокачественными новообразованиями // Клин. лаб. диаг., 2001. — № 10. — С. 12-13.

7. Надирадзе И.Ш. Синдром Мачабели в онкологии. Тбилиси, 2000. — 198 с.

8. Токаева М.К. Состояние звеньев системы регуляции агрегатного состояния крови при раке легкого // Тромбоз, гемостаз и реология, 2002. — № 3. — С. 22-26.

9. Bell W.R. The fibrinolytic system in neoplasma // Semin. Throm. Hemost., 1996. — Vol. 22. — P. 459-478.

10. Ferrigno D., Buccheri G., Ricca I. Prognostic significance of blood coagulation tests in lung cancer // Eur. Respir. J., 2001. — Vol. 17, № 4. — P. 667-673.

11. Seitz R., Heidtmann H.H., Wolf M., Immel A. Prognostic impact of an activation of coagulation in lung cancer // Ann. Oncol., 1997. — Vol. 8, № 8. — P. 781-784.

12. Taguchi O., Gabazza E.C. Prognostic significance of plasma D-dimer levels in patients with lung cancer // Thorax, 1997. — Vol. 52, № 6. — P. 563-565.

13. Van Wersch J.W., Tjwa M.K. Coagulation/fibrinolysis balance and lung cancer // Haemoctasis, 1991. — Vol. 21, № 2. — P.117-123.

14. Watine J. Prognostic impact of an activation of coagulation in lung cancer // Ann. Oncol., 1998. — Vol. 9, № 11. — P.1255-1256.

Гемостаз у лиц с факторами риска ишемической болезни сердца

М.Ш. Какулия

Тбилисский лечебно-профилактический центр № 2

Hemostasis in persons with coronary artery disease risk factors

M.Sh. Kakulia

Tbilisi medical prophylactic center № 2

The main purpose was to study hemostasis in persons with coronary artery disease (CAD) risk factors. We have investigated total cholesterol levels and several coagulation tests in men and women with risk factors from 20 to 59 years old (unorganized population). Prospective research and observation of persons with risk factors of CAD may indicate the prognostic significance of changes in hemostasis system and necessity of therapy for reducing CAD and different thrombotic complications.

Key words: *risk factors — hemostasis — coronary artery disease (CAD)*

ВВЕДЕНИЕ

В патогенезе атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС) большое значение придается тромбообразованию в коронарных артериях. Обсуждая взаимоотношения атеросклероза и тромбоза, следует подчеркнуть сложность и разнообразие механизмов формирования тромба, среди которых ведущим считается снижение антитромбогенной активности сосудистой стенки [1]. Основные факторы риска ИБС (артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, курение табака, малоподвижный образ жизни, ожирение, нервно-психические стрессы и т.д.), способствуя повреждению эндотелия сосудов и изменениям в системе гемостаза, могут вызвать развитие различных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): атеросклероз и атеротромбоз, инфаркт миокарда (ИМ), нестабильную стенокардию (НС), мозговой инсульт (МИ). Изучение системы гемостаза у лиц, имеющих факторы риска (ФР) развития ИБС, актуально для выявления предтромботического состояния, доклинической стадии ИБС и для снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Целью исследования явилось изучение функционального состояния системы гемостаза у лиц с ФР ИБС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Отбор лиц с ФР и диагностику ИБС осуществляли двукратным скринирующим обследовани-

ем. Предварительно методом случайной выборки было проведено одомоментное анкетирование (первичный скрининг) мужчин и женщин в возрасте от 20 до 59 лет (неорганизованное население одного из районов Тбилиси). Специально разработанная нами анкета (карта первичного обследования) включала стандартные опросники ВОЗ и выявляла те общепринятые ФР ИБС, которые можно установить с помощью анкетного опроса населения [2, 3]. Наличие одного или более ФР развития ИБС устанавливали на основании стандартных эпидемиологических критериев [4]. Учитывали следующие ФР ИБС: артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия (ГХС), курение табака, избыточная масса тела (ИМТ), низкая физическая активность (НФА), наследственная отягощенность по ССЗ (ИМ, АГ, МИ), злоупотребление алкоголем, перенесенные нервно-психические стрессы (НПС) за последние 2–3 года, сахарный диабет (СД). Для женщин дополнительно учитывали менопаузу, использование гормональных оральных контрацептивов. Отобранных в результате первичного скрининга мужчин и женщин с ФР приглашали на углубленное обследование по поводу ИБС.

Вторичная скрининг-система для диагностики ИБС состояла из стандартных методов эпидемиологического исследования: стандартного опроса по анкете Роуза с целью выявления стенокардии напряжения (СН) и возможного ИМ в анамнезе; регистрации ЭКГ покоя в 12 общепринятых отведениях с кодированием по Миннесотскому коду (МК) [5]. Проводили также медицинский осмотр, измерение артериального давления, антропометрию (рост, масса тела) для выявления ИМТ. У всех обследуемых измеряли концентрацию холестерина в крови и исследовали функциональное состояние системы гемостаза. За ИМТ принимали индекс Кетле: для мужчин — 29 и более, для женщин — 34 и более. Диагноз АГ 1, 2 или 3 степени тяжести ставили соответственно рекомендациям ВОЗ/МОАГ от 1999 г. [6]. ИБС диагностировали по строгим и расширенным критериям, выделяя, соответственно, определенную и возможную ИБС.

Определенной ИБС соответствовали строгие критерии: перенесенный ИМ по категориям МК от 1-1 до 1-2-7 и документированный ИМ в анамнезе (определенный ИМ); СН по данным опросника Роуза; безболевая форма ИБС по категориям МК 4–1,2 и 5-1,2 без 3-1 и 3-3.

Возможной ИБС соответствовали: возможный перенесенный ИМ по категориям МК 1-2-8 и 1-3; возможный ИМ в анамнезе по данным опросника Роуза; возможная ишемия по категориям МК 4-3 и 5-3; аритмическая форма ИБС по категориям МК 6-1, 2, 7-1 и 8-3 только для лиц старше 40 лет; ишемия миокарда с гипертрофией левого желудочка — коды 4-1,2 и 5-1,2 при наличии 3-1 или 3-3.

Уровень холестерина измеряли с помощью стандартизированных наборов реагентов для определения общего холестерина в сыворотке крови ферментативным методом. В клинической практике определение содержания общего холестерина является приемлемой заменой измерения концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности, и определение общего холестерина не обязательно проводить через 12 часов после последнего приема пищи [7, 8]. Выделяли 3 категории ГХС: небольшая ГХС (уровень холестерина — 5,0-6,5 ммоль/л), умеренная ГХС (уровень холестерина — 6,5–8,0 ммоль/л), выраженная ГХС (уровень холестерина — свыше 8,0 ммоль/л) [8]. Различали 2 типа СД: I тип инсулинзависимый СД и II тип инсулиннезависимый СД (легкой и умеренной степени тяжести заболевания, когда уровень глюкозы в крови не удавалось контролировать только одной диетой). Соблюдая правила отбора проб крови и получения плазмы, применяли методики, отражавшие состояние всех звеньев системы гемостаза (сосудисто-тромбоцитарного звена, свертывающей и противосвертывающей системы, фибринолиза).

При исследовании сосудисто-тромбоцитарного гемостаза определяли: количество тромбоцитов (методом фазово-контрастной микроскопии); агрегацию тромбоцитов (по Борну) на агрегометре со специфическим индуктором агрегации АДФ в конечных концентрациях 1, 2 и 5 мкМ; ретракцию кровяного сгустка [9]. О функциональном состоянии сосудистой стенки судили по антиагрегационной активности сосудов (ААС), используя манжеточную пробу [10].

При исследовании свертывающей системы определяли: протромбиновый индекс (ПТИ) и концентрацию фибриногена — по Квик-ФГ-тесту; активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) — по АПТВ-тесту; тромбиновое время (ТВ) — по тромбо-тесту. Для характеристики противосвертывающей системы в плазме крови определяли антитромбин-III (АТ-III) — по экспресс-антитромбин-тесту. Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) и продукты деградации фибриногена (ПДФ) обнаруживали с помощью этанолового теста (ЭТ), активность фиб-

ринолиза исследовали по спонтанному эуглобулиновому лизису [9]. Все тест-системы были произведены фирмой Технология-Стандарт (Барнаул).

Обследовано 618 человек (331 мужчина и 287 женщин) с ФР ИБС без сопутствующих заболеваний, которые не лечились и не принимали антитромботические или какие-либо другие препараты, влияющие на систему гемостаза. Были выделены 4 возрастные группы: 1 группу (20-29 лет) составили 96 мужчин (29,0%) и 80 женщин (27,8%); 2 группу (30-39 лет) — 82 мужчины (24,7%) и 68 женщин (23,6%); 3 группу (40-49 лет) — 78 мужчин (23,5%) и 72 женщины (25,0%); 4 группу (50-59 лет) — 75 мужчин (22,6%) и 67 женщин (23,3%). Все эти лица имели один или несколько ФР развития ИБС. Один ФР был выявлен у 53,0% мужчин и 49,5% женщин; сочетание нескольких (от 2 до 4) ФР — у 47,0% мужчин и 50,5% женщин. С помощью стандартных эпидемиологических методов исследования ИБС (определенная или возможная) диагностирована у 26,5% мужчин и 27,5% женщин. У 73,4% мужчин и 72,4% женщин признаки ИБС отсутствовали (без эпидемиологических критериев ИБС). Определенная ИБС была установлена у 13,8% мужчин (определенный ИМ — 3,6%; СН — 7,4%; безболевая форма — 2,8%) и у 15,3% женщин (определенный ИМ — 3,8%; СН — 8,7%; безболевая форма — 2,8%). Возможная ИБС выявлена у 12,6% мужчин (возможная ишемия — 6,4%; возможный перенесенный ИМ по категориям МК — 3,6%; аритмическая форма — 2,6%) и у 12,2% женщин (возможная ишемия — 6,2%; возможный перенесенный ИМ по категориям МК — 4,0%; аритмическая форма — 2,0%). Каждая возрастная группа была разделена на 2 подгруппы в зависимости от ИБС: подгруппа А — лица с ФР и без эпидемиологических критериев ИБС; подгруппа Б — лица с ФР и с наличием эпидемиологических критериев ИБС (определенной или возможной).

Всем лицам с ФР ИБС давали рекомендации по соблюдению здорового образа жизни (нормализация режима труда и отдыха, увеличение физической активности, рациональное питание, отказ от вредных привычек и т.д.). Для дальнейшего наблюдения как в мужской, так и в женской популяции выделили 2 группы: 1 группа — лица с ФР и без нарушений в системе гемостаза; 2 группа — лица с ФР и нарушением в системе гемостаза.

Контрольную группу составили 135 практически здоровых лиц (72 мужчин и 63 женщин) в возрасте 20-40 и 40-59 лет из того же района города, не имевших ФС в отношении ИБС и изменений на ЭКГ. Статистически значимых различий между показателями гемостазиограммы у здоровых лиц по возрасту и по полу не установлено. Полученные результаты обрабатывали методами вариационной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У большинства мужчин и женщин с ФР ИБС в возрасте 20–39 лет не отмечали изменений в системе гемостаза, поэтому мы рассматривали гемостазиограммы в двух возрастных группах — 40–49 и 50–59 лет. В возрасте 40-59 лет нормальную гемостазиограмму регистрировали у 41,8% обследованных мужчин и у 52,5% обследованных женщин. Нарушения в различных звеньях системы гемостаза установлены у 58,2% мужчин и у 47,5% женщин. Следует отметить, что статистически достоверной разницы показателей гемостаза между подгруппами А и Б не обнаружено.

У мужчин с ФБ ИБС в возрасте 40–49 лет выявлено отклонение от нормы нескольких показателей гемостазиограммы (**табл. 1**). В подгруппах А и Б по сравнению с контролем были увеличены средние показатели степени индуцированной агрегации тромбоцитов при добавлении 1 мкМ АДФ — в 1,6–1,5 раза ($p<0,01$); при 2 и 5 мкМ АДФ — в 1,2–1,3 раза ($p<0,05$). Склонность к гиперкоагуляции выражалась в повышении концентрации фибриногена — в 1,4–1,5 раза ($p<0,05$); укорочении АЧТВ — на 12,4–15,5% ($p<0,05$) и ТВ — на 18,8–20,6% ($p<0,01$); увеличении содержания РФМК и ПДФ (ЭТ положительный в 7–8% случаев). В группе мужчин в возрасте 40–49 лет у 30,7% было установлено нарушение только в тромбоцитарном звене гемостаза, что выражалось в повышении (в среднем в 1,4 раза) агрегационной функции тромбоцитов. Мужчины с повышенной агрегацией тромбоцитов имели или один или сочетание различных ФР ИБС: курение (3,8% лиц подгруппы А и 1,3% лиц подгруппы Б); ИМТ (2,6% и 1,3%); АГ 2-ой степени тяжести (2,6% и 2,6%); АГ 1-ой степени тяжести в сочетании с ИМТ (2,6% и 3,8%); курение в сочетании с ИМТ, курение в сочетании с НПС, АГ 1-ой степени тяжести в сочетании с умеренной ГХС и курением (2,6%; 3,8%; 1,3% соответственно, все подгруппы А); курение в сочетании с НФА, АГ 2-ой степени тяжести в сочетании с курением и НПС(1,3% и 1,3% — все подгруппы Б).

Таблица 1.

Гемостазиограмма у мужчин с факторами риска ИБС (M ± м)

Показатель	40–49 лет		50–59 лет		Контроль
	А (*n=50*)	Б (*n=28*)	А (*n=45*)	Б (*n=30*)	
Количество тромбоцитов (10^9/л)	375,0 ± 10,0	367,0 ± 12,4	395,0 ± 11,5*	400,0 ± 9,5*	345,0 ± 10,0
Агрегация тромбоцитов (степень):					
АДФ-1 (мкМ)	32,8 ± 0,70*	31,8 ± 0,75*	38,0 ± 0,72*	36,0 ± 0,75*	20,4 ± 0,68
АДФ-2 (мкМ)	40,5 ± 0,56*	39,2 ± 0,57*	42,8 ± 0,68*	43,5 ± 0,67*	30,6 ± 0,95
АДФ-5 (мкМ)	58,7 ± 1,47*	56,8 ± 1,40*	60,5 ± 1,56*	61,2 ± 1,50*	46,9 ± 1,25
Ретракция кровяного сгустка (%)	48,0 ± 3,5	49,0 ± 3,8	63,0 ± 2,5*	65,0 ± 3,1*	52,0 ± 3,5
ААС (%)	57,8 ± 4,8	56,5 ± 3,9	54 ± 2,7*	50,2 ± 2,5*	63,7 ± 3,8
АЧТВ (сек.)	37,5 ± 2,5*	36,2 ± 1,5*	54,0 ± 2,7*	31,5 ± 2,9*	31,5 ± 2,9*
Протромбиновый индекс (%)	104,0 ± 4,0	105,0 ± 4,0	110,0 ± 3,0	120,0 ± 3,5	95,8 ± 6,9
Фибриноген (г/л)	4,75 ± 0,60*	4,95 ± 0,50*	5,10 ± 0,75*	5,50 ± 1,0*	3,25 ± 0,75
Тромбиновое время (сек.)	13,5 ± 0,50*	13,8 ± 0,20*	12,0 ± 0,78*	5,50 ± 1,0*	17,0 ± 0,93
АТ-III (%)	95,8 ± 3,8	92,5 ± 2,5	89 ± 2,7	88,2 ± 2,5*	97,0 ± 4,0
ЭТ (% положительных тестов)	7	8	13	12	0
Эуглобулиновый лизис (мин.)	21,0 ± 20,0	220,0 ± 15,0	320,0 ± 37,0*	335,0 ± 26,0*	220,0 ± 25,0

Примечание: *p<0,05 — разница достоверна по сравнению с контролем. А — мужчины с факторами риска и без эпидемиологических критериев ИБС; Б — мужчины с факторами риска и эпидемиологическими критериями ИБС (определенной или возможной).*

У 15,3% мужчин возрастной группы 40–49 лет было отмечено повышение только показателей свертывающей системы крови. Склонность к гиперкоагуляции выражалась в увеличении (в 1,4 раза) содержания фибриногена, незначительном укорочении АЧТВ и ТВ. Компенсаторная активация фибринолиза на повышенную свертываемость крови [11] была установлена у 6,5% лиц, у остальных (8,8%) время лизиса эуглобиновой фракции не отличалось от нормального. Мужчины с нарушениями в коагуляционном звене гемостаза имели следующие ФР ИБС: курение в сочетании с НПС (1,3% лиц подгруппы А и 2,6% лиц подгруппы Б); АГ 2-ой степени тяжести в сочетании с курением и НПС (2,6% и 1,3%); небольшая ГХС в сочетании с ИМТ (1,3% и 1,3%); АГ 2-ой степени тяжести, курение в сочетании с ИМТ (1,3% и 1,3%, все подгруппы А), НПС в сочетании с НФА; курение в сочетании с ИМТ и наследственной отягощенности по ССЗ (1,3% и 1,3% — все подгруппы Б).

Для 8,9% мужчин в возрасте 40–49 лет были характерны нарушения, связанные с одновременным изменением в различных звеньях системы гемостаза. Повышение (в 1,5 раза) агрегации тромбоцитов и незначительное снижение ААС сочетались с активацией показателей свертывающей системы крови: увеличение (в 1,5 раза) фибриногена, укорочение АЧТВ и ТВ, снижение фибринолитической активности (в 1,3 раза) крови, выявление продуктов паракоагуляции (РФМК и ПДФ). У всех этих мужчин установлено наличие двух и более ФР в отношении ИБС: курение в сочетании с ИМТ и НПС (2,6% лиц подгруппы А и 1,3% лиц подгруппы Б); АГ 1-ой степени тяжести в сочетании с курением (1,3%, подгруппы А); АГ 2-ой степени тяжести в сочетании с ИМТ, АГ 1-ой степени тяжести в сочетании с ИМТ и курением, умеренная ГХС в сочетании с курением (1,3%; 1,3%; 1,3% соответственно, все подгруппы Б).

У мужчин с ФР ИБС в возрасте 50–59 лет (по сравнению с группой мужчин 40–49 лет) наблюдали усиление активности системы гемостаза (**табл. 1**). В подгруппах А и Б (по сравнению с нормой) количество тромбоцитов было повышено на 14–16% (*p<0,05*). Средние значения степени агрегации тромбоцитов в ответ на 1 мкМ АДФ были увеличены в 1,8–1,7 раза (*p<0,01*); несколько усилена ретракция сгустка и снижена антитромбогенная активность сосудистой стенки (ААС) — в 1,2–1,3 раза (*p<0,05*). Более высокая коагуляционная активность выражалась в повышении уровня фибриногена — в 1,5–1,6 раза (*p<0,01*), укорочении АЧТВ — на 26-27% (p<0,01) и ТВ — на 29,5–26,5% (*p<0,05*). Достоверно была снижена концентрация АТ-III (*p<0,05*), угнетена активность фибринолиза — в 1,4–1,5 раза (*p<0,01*), с помощью ЭТ в 12–13% случаев выявляли РФМК и ПДФ. В группе мужчин в возрасте 50–59 лет у 24,0% выявлено

нарушение со стороны сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза: повышение количества тромбоцитов и увеличение степени агрегации (в среднем в 1,5 раза) сопровождались усилением ретракции кровяного сгустка и снижением ААС. Наиболее высокая агрегационная способность тромбоцитов, а также замедление и снижение степени дезагрегации установлены при сочетании АГ с другими ФР ИБС. У мужчин с изменениями в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза отмечали следующие комбинации ФР: АГ 2-ой степени тяжести в сочетании с курением (1,3% лиц подгруппы А и 1,3% лиц подгруппы Б); курение в сочетании с ИМТ (5,3% и 2,7%); АГ 2-ой степени тяжести в сочетании с НПС (2,7% и 2,7%); АГ 1-ой степени тяжести в сочетании с умеренной ГХС и ИМТ(1,3% и 2,7%); АГ 2-ой степени тяжести; АГ 1-ой степени тяжести в сочетании с НФА и НПС(2,7%; 1,3% — все подгруппы А).

У 17,3% мужчин этой же возрастной группы (50–59 лет) наблюдали дисфункцию только в системе свертывания крови и фибринолиза. Повышение коагуляционного потенциала крови (гиперфибриногенемия, укорочение АЧТВ, ТВ) было сопряжено с замедлением времени лизиса (в 1,5 раза) эуглобулинового сгустка. Часто обнаруживали положительный ЭТ (РФМК и ПДФ). Мужчины с нарушением коагуляции и фибринолиза имели разные сочетания или отдельные ФР ИБС: АГ 1-ой степени тяжести в сочетании с ИМТ и курением (1,3% лиц подгруппы А и 2,7% лиц подгруппы Б); АГ 2-ой степени тяжести в сочетании с наследственной отягощенностью по ССЗ (1,3% и 2,7%); АГ 2-ой степени тяжести (2,7% и 2,7%); ИМТ в сочетании с умеренной ГХС; СД II типа (1,3%; 2,7% — все подгруппы А).

У 20,6 % мужчин в возрасте 50–59 лет нарушения в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза сочетались с гиперкоагуляционными изменениями — наблюдали увеличение количества тромбоцитов и степени агрегации тромбоцитов, снижение ААС и усиление ретракции кровяного сгустка, высокую коагуляционная активность: повышение ПТИ и содержания фибриногена (в 1,7 раза), укорочение показателей АЧТВ и ТВ, снижение антитромбиновой активности (АТ-III) и значительное угнетение активности фибринолиза (в 1,6 раза), выявлялись свидетели и молекулярные маркеры внутрисосудистого свертывания крови (РФМК и ПДФ). У всех этих мужчин установлено сочетание нескольких ФР развития ИБС: умеренная ГХС в сочетании с курением и НПС (2,7% лиц подгруппы А и 1,3% лиц подгруппы Б); СД II типа в сочетании с АГ 2-ой степени тяжести (2,7% и 1,3%); АГ 1-ой степени тяжести в сочетании с курением и НПС (1,3% и 4,0%); выраженная ГХС в сочетании с ИМТ (2,7% и 2,7%); курение в сочетании с АГ 1-ой степени тяжести, ИМТ и НПС (1,3% подгруппы А).

У женщин с ФР ИБС в возрасте 40-49 лет также выявлены изменения показателей гемостазиограммы (**табл. 2**). В подгруппах А и Б (по сравнению со здоровыми) были повышены средние значения степени агрегации тромбоцитов: на АДФ-1 мкМ — в 1,4–1,5 раза ($p<0,01$); на АДФ-2 и 5 мкМ — в 1,2 раза ($p<0,05$). Отмечали некоторое повышение активности свертывающей системы крови: увеличение концентрации фибриногена в 1,4–1,5 раза ($p<0,05$), укорочение АЧТВ на 15 % (в подгруппе Б) и ТВ на 12% ($p<0,05$), выявление положительного ЭТ в 6–7 % случаев. В группе женщин 40–49 лет у 23,6% было установлено нарушение только в тромбоцитарном звене гемостаза, что выражалось в увеличении агрегационной функции тромбоцитов (в среднем в 1,3 раза). У женщин с повышенной агрегацией тромбоцитов наблюдали различные комбинации ФР: АГ 1-ой степени тяжести в сочетании с НФА (2,8% лиц подгруппы А и 1,4% лиц подгруппы Б); СД II типа в сочетании с курением (4,2% и 2,8%); АГ 2-ой степени тяжести в сочетании с менопаузой (1,4% и 2,8%); курение в сочетании с ИМТ (2,8% и 2,8%); АГ 1-ой степени тяжести (2,8% подгруппы А).

У 12,5% женщин этой же возрастной группы (40–49 лет) выявлена только наклонность к гиперкоагуляции (гиперфибриногенемия, укорочение АЧТВ и ТВ), при этом уровень фибринолитической активности крови существенно не отличался от нормального, и редко обнаруживали РФМК и ПДФ. Женщины с нарушением коагуляционного гемостаза имели другие комбинации ФР: АГ 1-ой степени тяжести в сочетании с курением (1,4% лиц подгруппы А и 2,8% лиц подгруппы Б); АГ 2-ой степени тяжести в сочетании с ИМТ (2,8% и 4,2%); умеренная ГХС (небольшая) в сочетании с наследственной отягощенностью по ССЗ (1,4% подгруппы А).

У 5,6% женщин в возрасте 40–49 лет повышение агрегации тромбоцитов (в 1,4 раза) сочеталось с гиперфибриногенемией (увеличение в 1,5 раза) и тромбинемией (укорочение ТВ, положительный паракоагуляционный тест), в то время как актив-

Таблица 2.

Гемостазиограмма у женщин с факторами риска ИБС (M ± м)

Показатель	40–49 лет		50–59 лет		Контроль
	А *(n=42)*	Б *(n=30)*	А *(n=39)*	Б *(n=28)*	
Количество тромбоцитов (10^9/л)	348,0 ± 10,3	345,0 ± 9,5	380,0 ± 11,0*	385,0 ± 11,5*	345,0 ± 10,0
Агрегация тромбоцитов (степень):					
АДФ-1 (мкМ)	30,0 ± 0,69*	29,5 ± 0,59*	33,5 ± 0,68*	35,6 ± 0,45*	20,4 ± 0,68
АДФ-2 (мкМ)	37,6 ± 0,58*	36,8 ± 0,63*	40,0 ± 0,78*	39,5 ± 0,50*	30,6 ± 0,95
АДФ-5 (мкМ)	54,6 ± 0,95*	53,0 ± 1,0*	57,5 ± 1,5*	58,9 ± 1,24*	46,9 ± 1,25
Ретракция кровяного сгустка (%)	47,0 ± 2,8	50,0 ± 3,7	50,0 ± 3,7	51,0 ± 4,5	52,0 ± 3,5
ААС (%)	59,6 ± 3,5	58,0 ± 2,7	56,0 ± 1,8*	52,4 ± 2,8*	63,7 ± 3,8
АЧТВ (сек.)	39,6 ± 2,5	36,5 ± 2,0*	33,0 ± 2,5*	32,5 ± 2,3*	42,8 ± 2,8
Протромбиновый индекс (%)	103,0 ± 4,0	105,0 ± 4,5	105,0 ± 5,5	110,0 ± 5,0	95,8 ± 6,9
Фибриноген (г/л)	4,65 ± 0,45*	4,75 ± 0,50*	5,15 ± 0,47*	5,20 ± 0,50*	3,25 ± 0,75
Тромбиновое время (сек.)	15,0 ± 0,25*	15,0 ± 0,35*	14,0 ± 0,50*	13,0 ± 0,80*	17,0 ± 0,93
АТ-III (%)	97,0 ± 3,8	92,0 ± 2,5	88,0 ± 2,7	86,5 ± 1,8*	97,0 ± 4,0
ЭТ (% положительных тестов)	6	1	10	11	0
Эуглобулиновый лизис (мин.)	216,0 ± 18,5	223,0 ± 15,5	295,0 ± 15,5*	290,0 ± 16,9*	290,0 ± 16,9*

Примечание: *p<0,05 — разница достоверна по сравнению с контролем. А — женщины с факторами риска и без эпидемиологических критериев ИБС; Б — женщины с факторами риска и эпидемиологическими критериями ИБС (определенной или возможной).*

ность фибринолиза была в пределах нормы. У всех этих женщин было установлено сочетание двух и более ФР в отношении ИБС: АГ 1-ой степени тяжести в сочетании с курением; АГ 1-ой степени тяжести в сочетании с наследственной отягощенностью по ССЗ (1,4%; 1,4% — все подгруппы А); умеренная ГХС в сочетании с НФА и ИМТ (2,8% подгруппы Б).

В возрасте 50–59 лет у женщин с ФР ИБС (по сравнению с группой женщин 40-49 лет) отмечали более выраженные изменения в системе гемостаза (**табл. 2**). В подгруппах А и Б количество тромбоцитов было увеличено на 10–11% (*p<0,05*); средние показатели степени агрегации тромбоцитов — повышены на АДФ-1 мкМ в 1,6–1,7 раза (*p<0,01*), на АДФ-2 и 5 мкМ — в 1,2–1,3 раза (*p<0,05*); ААС — снижена в 1,2–1,3 раза (*p<0,05*). Повышение коагуляционного потенциала крови регистрировали по следующим показателям: увеличение содержания фибриногена — в 1,5–1,6 раза (*p<0,01*), укорочение АЧТВ — на 23–25% и ТВ — на 18–24% (*p<0,01*); активность фибринолиза — угнетена в 1,3 раза (*p<0,05*); положительный ЭТ обнаруживался в 10–11% случаев. В подгруппе Б концентрация АТ-III была снижена в 1,2 раза (*p<0,05*). В возрастной группе женшин 50–59 лет у 26,8% наблюдали только повышение агрегационных свойств тромбоцитов (в среднем в 1,4 раза), среди них у 12,3% с помощью манжеточной пробы было выявлено снижение ААС (в 1,2 раза). У женщин с повышенной агрегацией тромбоцитов были установлены следующие комбинации ФР: АГ 1-ой степени тяжести в сочетании с курением (4,5% лиц подгруппы А и 1,5% лиц подгруппы Б); АГ 1-ой степени тяжести в сочетании с менопаузой (4,5% и 4,5%); умеренная ГХС в сочетании с менопаузой и ИМТ (3,0% и 3,0%); ИМТ (4,5% подгруппы А); менопауза в сочетании с АГ 2-ой степени тяжести и ИМТ (1,5% подгруппы Б).

У 17,9% женщин этой же возрастной группы (50-59 лет) повышенная коагуляционная активность (гиперфибриногенемия, укорочение ТВ, увеличение содержания РФМК и ПДФ) была сопряжена со снижением активности фибринолиза (в 1,3 раза). У женщин с нарушениями в системе свертывания и фибринолиза встречали другие комбинации ФР: менопауза в сочетании с наследственной отягощенностью по ССЗ (3,0 % лиц подгруппы А и 3,0% лиц подгруппы Б); СД II типа в сочетании с АГ 2-ой степени тяжести (1,5% и 3,0%); менопауза в сочетании с НПС и НФА (3,0% и 1,5%); менопауза в сочетании с ИМТ (4,5% подгруппы А); менопауза в сочетании с АГ 1-ой степени тяжести и НПС(1,5 % подгруппы Б).

У 8,9% женщин в возрасте 50–59 лет повышение интенсивности агрегации тромбоцитов (в 1,5 раза), увеличение количества тромбоцитов и умеренное снижение ААС (в 1,2 раза) сочетались с

изменениями показателей коагуляции: высокий уровень фибриногена (повышение в 1,7 раза), увеличение ПТИ, укорочение АЧТВ и ТВ, снижение концентрации АТ-III, значительное замедление времени эуглобулинового фибринолиза (в 1,6 раза), обнаруживались продукты паракоагуляции (РФМК и ПДФ). У этих женщин установлены более двух ФР развития ИБС: менопауза в сочетании с умеренной ГХС и ИМТ (1,5% лиц подгруппы А и 1,5% лиц подгруппы Б); менопауза в сочетании с АГ 1-ой степени тяжести и ИМТ (1,5% и 3,0%); СД I типа в сочетании с АГ 2-ой степени тяжести и менопаузой (1,5% подгруппы Б).

За 7 лет проспективного наблюдения над обследованными лицами с ФР ИБС мы зарегистрировали случаи развития острых форм ИБС и других ССЗ: острый фатальный и нефатальный ИМ, повторный ИМ, НС, МИ, внезапная сердечная смерть. Эти лица были в возрасте от 39 до 59 лет. Проведен ретроспективный анализ каждого инцидента.

Во всех случаях клинический диагноз устанавливали по медицинским документам (история болезни в стационарах, амбулаторная карта больного, врачебное свидетельство о смерти, посмертные эпикризы участковых врачей, данные катамнеза). Предварительный анализ результатов проспективного наблюдения показал, что развитие сердечно-сосудистых и тромботических осложнений среди мужчин было на 19,2% ниже в первой группе (по сравнению со второй), а среди женщин — на 15,8% ниже в первой группе (по сравнению со второй).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, у мужчин и женщин с ФР ИБС в возрасте 40–59 лет выявлено нарушение функционального состояния системы гемостаза. Различные изменения как по характеру, так и по степени выраженности указывали на повышенную склонность к тромбообразованию, которая была установлена независимо от наличия ИБС. Повышение активности показателей гемостаза значительно чаще встречалось у лиц при наличии нескольких (двух и более), чем при одном ФР. Сочетание ФР (особенно сочетание АГ с другими ФР), возможно, имеет более выраженное влияние на систему гемостаза посредством повреждения эндотелия сосудистой стенки. Значительные расстройства плазменного и сосудисто-тромбоцитарного звеньев наблюдали обычно при комбинации трех ФР. Сочетание различных ФР, видимо, оказывает потенцирующий эффект, выражающийся в развитии нарушений сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного гемостаза и фибринолиза, что говорит о влиянии ФР ИБС на функциональное состояние этой системы.

Установленные дисфункции тромбоцитов, свертывания и фибринолиза могут служить диагностическими признаками ранней доклинической стадии атеросклеротического процесса, когда другие методы исследования еще не позволяют диагностировать ИБС. Выявленная тенденция к повышению гемокоагуляции у лиц с ФР ИБС может также иметь определенное прогностическое значение в отношении ССЗ. Так, повышение числа тромбоцитов и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов связаны с развитием ИМ, НС и внезапной смерти [12, 13]. Повышение агрегационной функции тромбоцитов в сочетании со снижением ААС (маркера антиагрегационной активности сосудистой стенки) обусловлены угнетением антитромбогенной функции эндотелия сосудов. Эндотелиальная выстилка сосудов регулирует местные процессы гемостаза и сосудистый тонус. Дисфункция эндотелия приводит к возникновению многих ССЗ, прежде всего атеросклероза и его осложнений вследствие нарушения баланса между факторами релаксации (простациклина) и констрикции (тромбоксана A_2).

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о взаимосвязи между гиперфибриногенемией и увеличением смертности от ССЗ [14]. Повышение числа тромбоцитов и гиперфибриногенемия способствуют развитию ИМ, НС и внезапной сердечной смерти. Увеличение концентрации фибриногена ведет к повышению вязкости крови, агрегации тромбоцитов и наклонности к тромбогенезу.

Повышенное содержание РФМК и ПДФ является маркером тромбинемии. Выявление этих продуктов паракоагуляции у лиц с ФР ИБС можно рассматривать как латентно протекающее внутрисосудистое свертывание крови. Низкая фибринолитическая активность крови является неблагоприятным прогностическим признаком. У обследованных нами мужчин и женщин с ФР ИБС, наряду с нарастанием гиперкоагуляционных сдвигов, наблюдалась депрессия фибринолиза, а сочетание замедленного фибринолиза с гиперфибриногенемией увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений. Снижение активности естественных антитромбинов крови (АТ-III) в комплексе с изме-

нениями показателей плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза — важный фактор для прогноза развития тромбофилического состояния. Наблюдаемые нами у лиц с ФР ИБС гиперкоагуляция, повышение агрегации тромбоцитов, угнетение компенсаторных возможностей противосвертывающей системы (депрессия фибринолиза, снижение АТ-III) являются критериями предтромботического состояния и относятся к патогенетическим звеньям коронарного тромбоза, ИМ и внезапной смерти.

Выявление лиц с высоким уровнем риска развития острой коронарной недостаточности и внезапной сердечной смерти — один из признанных методов предупреждения ИБС и артериальных тромбозов. Своевременное распознавание повышенной наклонности к тромбообразованию имеет важное практическое значение.

Не вызывает сомнений, что нарушения липидного обмена имеют большое значение в развитии атеросклероза. Однако в ранней стадии атеросклеротического процесса наиболее демонстративные сдвиги наблюдаются со стороны свертывающей системы крови, изменения же показателей липидного обмена в этот период еще мало выражены [15]. Тромботические процессы не только являются последствием атеросклероза, но и могут участвовать в его генезе и прогрессировании [16]. Тромботическое состояние (тромбофилия), часто протекающее латентно и без клинических проявлений, в определенных ситуациях переходит в тромбоз с его последствиями. Нарушения гемостаза предшествуют тромботическим осложнениям.

При оценке прогноза у больных ИБС наиболее распространен метод проспективного наблюдения. Наши предварительные данные проспективного наблюдения, вероятно, указывают на то, что расстройство гемостаза играет определенную роль в возникновении и развитии ИБС. Наблюдаемые осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы у обследованных позволяют предположить прогрессирование гиперактивности тромбоцитов, свертываемости крови, депрессии фибринолиза и снижение противосвертывающих механизмов под влиянием ФР (особенно при сочетанном их действии).

С помощью комплексной оценки выявленных ФР ИБС, изменений в основных звеньях гемостаза и общего состояния организма возможно прогнозирование острого коронарного синдрома. Профилактические мероприятия — коррекция ФР и специфическая терапия антикоагулянтами и антиагрегантами, предупреждающими образование тромба или вызывающими его разрушение, могут препятствовать появлению острых форм ИБС [1]. В настоящее время нами ведется работа, которая определит целесообразность корригирующей терапии для снижения риска развития сердечно-сосудистых (тромботических) осложнений у лиц с ФР ИБС.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Чазов Е.И. К вопросу об атеротромботической болезни // Кардиология, 2001. — № 4. — С. 4-7.*
2. *Какулия М.Ш. Факторы риска ишемической болезни сердца в различных возрастных группах мужской популяции // Мед. новости Грузии, 1999. — № 1. — С. 13-15.*
3. *Какулия М.Ш. Распространенность факторов риска ишемической болезни сердца в различных возрастных группах женской популяции // Мед. новости Грузии, 1999. — № 1. — С. 28-30.*
4. *Оганов Р.Г. Первичная профилактика ишемической болезни сердца. — М., 1990. — 160 с.*
5. *Какулия М.Ш. Распространенность ИБС у лиц с факторами риска ее развития // Клин. мед., 2001. — № 7. — С. 25-28.*
6. *Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Маренич А.В. с соавт. Современная терапия артериальной гипертензии (Рекомендации Европейского общества по гипертонии и Европейского общества кардиологов) // Кардиология, 2003. — № 12. — С. 91-103.*
7. *Профилактика коронарной болезни сердца в клинической практике. (Рекомендации рабочей группы Европейского общества кардиологов, Европейского общества атеросклероза и Европейского общества по гипертонии) // Кардиология, 1995. — № 9. — С. 100-104.*
8. *Перова Н.В. Суммарный риск ишемической болезни сердца и показания к лечению гиперхолестеринемии (Применение Европейских рекомендаций 1994 г. к российским условиям) // Кардиология, 1996. — № 3. — С. 47-53.*
9. *Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. — М., 1999. — 218 с.*
10. *Алиев М.А., Лемешенко В.А., Бекболотова А.К. Особенности артериальной гипертонии и изменения тромбоцитарно-сосудистого гемостаза у мигрирующих в горах чабанов // Кардиология, 1993. — № 11. — С. 64-65.*
11. *Андреенко Г.В., Панченко В.М., Лисина А.Н. с соавт. Характеристика показателей системы свертывания крови и фибринолиза в доклинической стадии ишемической болезни сердца // Кардиология, 1978. — № 10. — С. 57-60.*

12. Киношенко Е.И. Тромбоцитарный гемостаз при инфаркте миокарда // Клин. мед., 1997. — № 10. — С. 21-27

13. Thaulow E., Erikssen J. Blood platelet count and function are related to total cardiovascular death in apparently healthy men // Circulation, 1991. — Vol. 84, № 2. — P. 613-617.

14. Ernst E., Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature // Ann. Int. Med., 1993. — Vol. 118, № 12. — P. 956-963.

15. Халфен Э.Ш., Шварц И.Л. Роль нарушений гемостаза в патогенезе атеросклероза // В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз (IV Всесоюзная конференция, тезисы научных сообщений). — Саратов, 1975. — С. 143-145.

16. Чулкова Т.М. Роль процессов тромбообразования в атеросклерозе // Вопросы мед. химии, 1989. — № 4. — С. 2-9.

Диагностическая значимость исследования системы гемостаза у онкологических больных

И.Л. Иваненко, Г.П. Гладилин, С.И. Веретенников
Дорожная клиническая больница, СГМУ

Diagnostic significance of haemostasis analysis in cancer patients

I.L. Ivanenko, G.P. Gladilin, S.I. Veretennikov
Road hospital, SGMU

Complex analysis of haemostasiological status in cancer patients is necessary. It is insufficient to investigate only the signs of intravessel activation of coagulation haemostasis. Also it is necessary to estimate the results of occlusion test in order to distinguish the danger of thromboembolism. The deficient function of vessel endothelium requires anticoagulation and antiaggregation therapy for prophylaxis of thrombosis and metastasis.

Key words: *cancer patients — occlusion test — haemostasiological status*

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы занимает одно из первых мест среди всех онкологических заболеваний у женщин. Исследование системы гемостаза у данной категории больных имеет особое значение из-за опасности повышенного тромбообразования и влияния на процесс метастазирования [1].

Нарушения реологических свойств крови, микроциркуляции и функционального состояния сосудистой стенки у больных с онкологическим заболеванием сопровождаются снижением выработки естественных антикоагулянтов и преобладанием тромбогенных факторов. Активированные тромбоциты, тромбин, фибрин, образующиеся при внутрисосудистой активации коагуляционного гемостаза, влияют на рост опухоли и метастазирование. Раковые клетки при взаимодействии с тромбоцитами образуют тромбоонкогенные эмболы, которые циркулируя и взаимодействуя с эндотелием сосудов, могут стать очагом метастаза. Поскольку наиболее опасным из пусковых моментов для проявления тромбоза является операционное вмешательство, венозный тромбоз и легочная эмболия отодвинули на второй план операционную летальность и специфические послеоперационные осложнения: у каждого третьего оперируемого больного в венозных сосудах нижних конечностей и малого таза происходит тромбообразование, а у онкологических больных — в 1,5–2 раза чаще [4].

Несмотря на большое разнообразие гемостазиологических методик и их модификаций, лабораторное обследование больных остается формальным, что не позволяет адекватно оценивать состояние системы гемостаза и своевременно формировать группы риска для проведения специальных клинических исследований. Разработка и использование индивидуальных схем являются актуальными и определяют не только течение послеоперационного периода, но и исход онкологического заболевания в целом.

Целью исследования явилось изучение коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного звеньев гемостаза у больных раком молочной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 78 пациенток в возрасте от 45 до 59 лет, поступивших для хирургического лечения в онкологическое отделение Дорожной клинической больницы. Отбор проб крови проводили из кубитальной вены в пластиковую пробирку с добавлением 3,8 % раствора цитрата натрия в соотношении 9:1.

Для оценки прокоагулянтной активности плазмы крови определяли следующие показатели: протромбиновое время (ПВ), активированное частичное тромбиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), концентрацию фибриногена, рассчитывали международное нормализованное отношение (МНО). Поскольку высокий коагуляционный потенциал не всегда приводит к патологической активации системы свертывания крови, для выявления признаков начавшегося внутрисосудистого свертывания использовали определение в плазме растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК). Сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза оценивали по спонтанной агрегации тромбоцитов и времени кровотечения по Дюку, активность антикоагулянтов — по уровню антитромбина III, фибринолитическую активность — по времени эуглобулинового фибринолиза.

Изучение состояния тромборезистентности эндотелия сосудистой стенки у онкологических больных проводили с помощью функциональной окклюзионной пробы И.А. Ойвина и С.И. Чекалина в модификации Г.П. Гладилина (1995 г.). Принцип определения антитромбиновых свойств эндотелия основан на создании локальной ишемии продолжительностью 15 минут, вызываемой накладыванием манжеты манометра на плечо пациентки, и созданием в манжете давления, превышающего диастолическое на 10 мм. рт. ст., что у здорового человека приводит к выходу в кровь из эндотелия сосудов естественных антикоагулянтов [3]. Такое исследование позволяет более адекватно провести изучение антиагрегационной, антикоагуляционной и фибринолитической активности эндотелия сосудов. По результатам окклюзионной пробы можно выделить три типа ответной реакции, характеризующиеся разной степенью тромбоопасности для пациентов:

1) манжеточную пробу считали положительной, если в крови, взятой после наложения манжеты, антикоагулянтная активность повышалась более чем на 25 %, активность фибринолиза и его активаторов увеличивалась на 30 % и более, а активность плазменных факторов свертывания крови повышалась на 15 %. Больные с такими показателями не были подвержены внутрисосудистому тромбообразованию;
2) результаты пробы относили к сомнительным, если усиление антикоагуляционной и фибринолитической активности после проведения функциональной пробы составляло 15–30 %, показатели прокоагулянтной активности менялись в пределах 15–25 %. Развитие тромботических осложнений у больных с такими результатами возможно при дополнительном воздействии на организм внешних факторов;
3) результаты манжеточной пробы считали отрицательными при усилении антикоагулянтной и фибринолитической активности менее чем на 15 % и при повышении активности плазменных факторов свертывания крови на 25 % и более, а пациентов с такими показателями относили к группе с повышенной тромбоопасностью.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования свертывающего компонента системы гемостаза и функционального состояния эндотелия сосудов у онкологических больных представлены в **таблицах 1** и **2**.

Проведение манжеточной пробы позволило отнести результаты исследования свертывающего компонента гемостаза ко 2 группе: активация внутрисосудистой коагуляции возрастала от 15 % до 25 %. Протромбиновое время менялось несущественно (на 5 %), что отражало незначительное повышение активности факторов внешнего механизма свертывания крови, в первую очередь F VII (проконвертин), при отсутствии сильного повреждающего действия на клеточные структуры. Повышение активности АЧТВ и ТВ (на 23,6 % и 16,2 % соответственно) свидетельствовало о наличии повышенного потенциала развития внутрисосудистого свертывания крови по внутреннему пути. В исходном состоянии концентрация фибриногена у больных раком молочной железы несколько превышала нормальную, а после проведения манжеточной пробы повышалась на 25 %. Гиперфибриногенемия до и после проведения функциональной пробы свидетельствовала о повышенной опасности развития тромбозов у данной категории больных. Такое же предположение можно сделать и при исследовании РФМК: нали-

Таблица 1

Показатели прокоагулянтной активности плазмы крови у больных раком молочной железы (n = 78)

Показатели	Единицы измерения	До проведения пробы	После проведения пробы
ПТИ	%	98	104,8
АЧТВ	сек.	26,7	20,3
ТВ	сек.	16,1	13,5
Фибриноген	г/л	4,1	5,2
РФМК	×10 г/л	5,5	7,7

Таблица 2

Показатели функциональной активности эндотелия сосудов у больных раком молочной железы (n = 78)

Показатели	Единицы измерения	До проведения пробы	После проведения пробы
Активность АТ III	%	94,9	46,9
Фибринолиз	мин.	13	8,1
Проба Дюка	мин.	3,8	2,8

чие растворимых фибринмономерных комплексов в плазме крови до наложения манжеты отмечали у 18,4 % больных. После проведения окклюзионной пробы процесс начавшегося внутрисосудистого свертывания подтверждался в 77,5 % случаев. То есть, на фоне гиперфибриногенемии и повышенного потенциала свертывания крови развитие латентного ДВС-синдрома при воздействии повреждающего фактора на сосудистую стенку отражало тромбофилическую настроенность организма у больных с раком молочной железы.

На фоне внутрисосудистой активации плазменных факторов свертывания крови после наложения манжеты выявляли значительное угнетение функциональной активности эндотелия сосудистой стенки вырабатывать естественные антикоагулянты, что позволило отнести данных больных к 3, наиболее тромбоопасной группе. В противоположность многочисленным литературным данным, в проведенном исследовании ни в одном случае не наблюдали повышения активности АТ III, наоборот, после выполнения окклюзионной пробы его активность снижалась в среднем на 49,4 %, что было обусловлено расходованием антикоагулянта на инактивацию тромбина в сосудистом русле в условиях повышенного потенциала свертывания крови в фазе протромбиназообразования. Незначительная, имеющая защитное значение у онкологических больных депрессия эуглобулинового фибринолиза до проведения пробы сменялась активацией фибринолитической активности на 37,7 %. Данные показатели свидетельствуют о том, что антикоагуляционные свойства эндотелия изменены неоднородно: на фоне значительного угнетения антикоагулянтной активности и снижении способности сосудистой стенки выделять в кровоток АТ III отмечали усиление фибринолитической активности более чем, на 30 %. Время кровотечения по Дюку после проведения функциональной пробы укорачивалось на 25 %. До наложения манжеты время спонтанной агрегации тромбоцитов с аденозином в среднем составляло 28,7 сек., что указывало на активацию тромбоцитов у больных раком молочной железы. Создание локальной ишемии во время проведения пробы вызвало дополнительную активацию на 26%, и спонтанная агрегация тромбоцитов фиксировалась на 21,2 сек. Готовность тромбоцитов к стимулированной агрегации связана с изменениями тромбоцитов у онкологических больных, что ухудшает прогноз, так как активации тромбоцитов принадлежит одна из ведущих ролей в инициации формирования тромба.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, необходимо комплексно оценивать гемостазиологический потенциал такой тромбоопасной категории пациентов, как онкологические больные. Недостаточно определять признаки внутрисосудистой активации коагуляционного гемостаза (усиление тромбопластиновой активности, гиперфибриногенемия, увеличение РФМК,

депрессия фибринолиза), которые зачастую выявляются уже при первичном обследовании пациентов и усиливаются в результате оперативного лечения. Посредством проведения окклюзионной пробы необходимо выявлять нарушение функциональной способности эндотелия сосудистой стенки вырабатывать антитромбин III, повышенную готовность тромбоцитов к агрегации и опасность быстрого развития внутрисосудистого свертывания крови в условиях воздействия стрессовых факторов на организм. Неполноценность антикоагуляционной функции эндотелия сосудистой стенки требует введения в схему лечения онкологических больных антикоагулянтов в сочетании с антиагрегантами для предотвращения метастатического отложения в сосудах циркулирующих опухолевых клеток. Целенаправленное выделение тромбоопасных групп позволяет проводить им лекарственную коррекцию системы гемостаза для профилактики тромбозов и метастазов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Балуда М.В. // Росс. Онкол. журн., 2001. № 5. С. 53.*
2. *Гладилин Г.П. Метод выявления лиц с повышенной тромбоопасностью // Мат. V Рос. съезда специалистов по лабораторной диагностике. М.: 1995. Ч. I. С. 68-69.*
3. *Киричук В.Ф. Физиология крови. Саратов, 2002. С. 103.*
4. *Lassen M. Deep vein thrombosis prophylaxis in orthopedic Surgery // Semin. Thrombosis Hemostasis, 1999. Suppl. S. 73-82.*

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 2006 год.
Для этого достаточно заполнить размещенный здесь бланк заказа и произвести оплату.
Стоимость подписки на все номера 2006 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 3 000 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 2006 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 2006 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 2006 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)