# Тромбоз Гемостаз Реология

## НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

*Выпускается один раз в квартал*
*Основан в 2000 г.*

*Quaterly*
*Since 2000*

№ 1

Март 2006 г.


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





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

Цена свободная
Подписной индекс Роспечать «Журналы России»
для организаций — 18363
для индивидуальных подписчиков — 18362

**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



## CONTENT

## НОВОСТИ

*The Bulgarian Society for Biorheology*
*In cooperation with*
***The European Society for Clinical Hemorheology (ESCH)***
***organize***

# 2nd EUROSUMMER SCHOOL ON BIORHEOLOGY & SYMPOSIUM ON MICRO MECHANOBIOLOGY OF CELLS, TISSUES AND SYSTEMS

**September 17–20, 2006 – VARNA, BULGARIA**

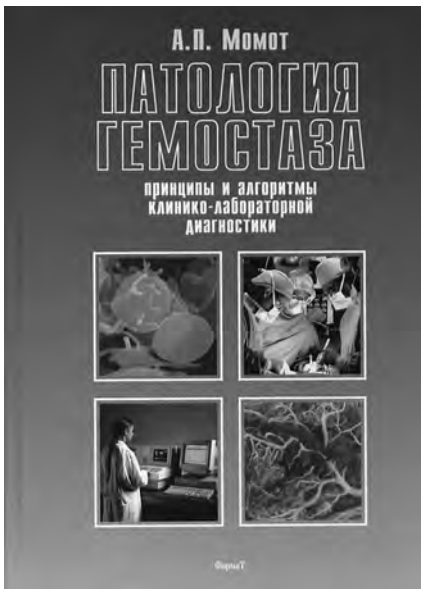
### TOPICS

- Clinical Hemorheology: Hypervyscosity syndromes: Hemorheological disturbances in Cardiovascular, Cerebrovascular, Renal, Respiratory Diseases, Drug Abusers and others
- Hemorheological Alterations at Atheresclerosis, Arterial hypertension, Diabetes, Aging
- In vivo Hemorheology and Hemodynamics
- Rheology of Thrombosis and Thrombolysis
- Hemorheology and Microcirculation
- Red Blood Cell Aggregation and Adhesion
- Cell Interaction under Flow
- Cell Adhesion to Vascular Surface
- Mechanics of Blood Cells and Vascular Cells
- Hemorheological Measurements, Technology and Equipment
- Soft tissues and Cell Mechanobiology
- Mechanics and Rheology of Living Cells
- Mechanobiology of Biomolecules and Cells
- Cell and Tissue Biorheology
- Biorheological Measurements and Techniques
- Ultrasound and Mechanical Properties of Tissues
- Computational Biofluid Mechanics
- Multidisciplinary Research in Biorheology

**Deadline for Submission of Abstracts May 20, 2006**
**Notification for acceptance and Deadline for Early Registration June 20, 2006**
Abstract are submitted on line and registration through the web site:
**http://www.biorheo2006.tobulgaria.info**

**Corresponding address:**
Institute of Mechanics and Biomechanics
Bulgarian Academy of Sciences
Acad.G.Bonchev str., Bl. 4, 1113 Sofia
BULGARIA
Fax: +3592 8707498, Tel. +3592 9796413
http://www.biorheo2006.tobulgaria.info
Email: biorheo@imbm.bas.bg; biorheo@primasoft.bg

# Новые книги




А. П. Момот
**ПАТОЛОГИЯ ГЕМОСТАЗА. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики** — СПб.: ФормаТ, 2006. — 208 с.

В настоящем издании описаны современные подходы к организации одного из непростых разделов лабораторной диагностики — распознавания нарушений гемостаза. Определена клиническая значимость исследований в данной области, приведены алгоритмы диагностики, пути исправления ошибок и другие материалы, в том числе справочного характера, знакомство с которыми поможет повысить эффективность диагностической работы и лечения больных. Книга предназначена для врачей различных специальностей, в первую очередь врачей-лаборантов, гематологов, хирургов, терапевтов, акушеров-гинекологов и врачей других специальностей, в практике которых встречаются кровотечения и различные виды внутрисосудистого свертывания крови.

**Момот Андрей Павлович** (*momot.@ab.ru*) — доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией гемостаза ЦНИЛ Алтайского государственного медицинского университета, старший научный сотрудник Алтайского филиала ГНЦ РАМН.

## ПРЕДИСЛОВИЕ

В настоящее время, несмотря на значительный прогресс, достигнутый в раскрытии тончайших механизмов физиологии и патологии гемостаза, проблема распознавания различных нарушений свертываемости крови по-прежнему остается актуальной, о чем свидетельствует ее активное обсуждение на страницах издающихся в мире журналов, монографий, представительных конференций и международных конгрессов по проблеме тромбоза и гемостаза.

Максимально ранняя диагностика нарушений в системе гемостаза до развития выраженных клинических проявлений кровоточивости или тромбоза через внедрение в практику скрининговых тестов — фактор, от которого зависит своевременное лечение больного и профилактика инвалидизирующих осложнений. Известно, что различные нарушения в системе гемостаза проявляются в виде общих симптомов. Например, снижение продукции факторов свертывания сопровождается кровоизлияниями в мягкие ткани, суставы и др. Однако единственно правильной терапией при возникновении подобного рода кровотечений является адекватное замещение дефицитного фактора с периодичностью введения препарата, которая зависит от времени полураспада введенного прокоагулянта. Это же касается и пациентов, страдающих тромбозами, которые могут быть следствием генетически обусловленного повышения активности факторов свертывания крови, снижения активности естественных антикоагулянтов, ингибиции фибринолиза, появления антифосфолипидных антител и других нарушений, провоцирующих гиперкоагуляцию. В этих случаях, как и при геморрагических диатезах, наибольший терапевтический эффект достигается при условии целенаправленной коррекции нарушений, способствующих развитию тромбоза. В связи с этим становится понятной значимость лабораторных исследований для оказания своевременной и адекватной помощи с целью лечения и предупреждения клинических проявлений кровоточивости или тромбоза у пациентов с нарушениями в системе гемостаза. Указанные особенности ставят перед врачом сложные дифференциально-диагностические проблемы. Так, ему необходимо одновременно и проводить анализ, разделяя состояние гемостаза на отдельные составляющие, и тут же сопоставлять их, осмысливая в единой взаимосвязи. Для преодоления этих трудностей необходимо сочетание как знаний узкого специалиста, так и общего клинического опыта. Подобное единство может быть достигнуто, если опытный специалист возьмет на себя задачу подытожить свои наблюдения. Все это проделано в представленной монографии

А.П. Момота «Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики». Изложение материала дано в соответствии с четкой логикой, необходимой для оценки гемостатических процессов. Существенно, что все разделы объединяют информацию о современных подходах к распознаванию нарушений свертываемости крови, рассеянную по отдельным руководствам. Монография дополнена дифференциально-диагностическими таблицами, которые являются неоспоримым доказательством практической значимости представленных сведений.

Уверена, что такое высокоинформативное руководство будет встречено клиницистами, особенно врачами клинической и лабораторной диагностики, с большой признательностью.

*Руководитель лаборатории свертывания крови Российского НИИ гематологии и трансфузиологии доктор медицинских наук, профессор Л.П. Папаян*



**Уважаемый коллега!**

Редакция просит Вас оплатить подписку на 2006 год в течение 10 дней с момента получения этого номера (см.квитанцию, стр.79).

Если Вы УЖЕ произвели оплату и прислали в редакцию Доставочную карточку и копию квитанции, приносим извинения за напоминание.

Обращаем внимание, что члены научного общества «Клиническая гемостазиология» были освобождены от оплаты подписки ТОЛЬКО на 2005 год!

*Редакция.*

## ОБЗОРЫ

# Современные данные о частоте и патогенезе онкотромбозов

*А.Н. Шилова, З.С. Баркаган*
*Алтайский филиал ГНЦ РАМН, Барнаул*

# Modern data about frequency and pathogenesis of oncothrombosis

*A.N. Shilova, Z.S. Barkagan*
*Altay Branch of HRC RAMS, Barnaul*

Thrombosis may be the potential marker of latent cancer. Many researches proved the high risk of venous thromboembolies in cancer patients in postoperative period. Often oncothrombosis frequency depends from the type of operation. Also malignant cells have prothrombotic features and closely interact with hemostasis system.

***Key words:*** *oncothrombosis — venous thromboembolies — hemostasis.*

В середине XIX века выдающийся французский клиницист Арман Труссо обратил внимание на связь между венозными тромбоэмболиями (ВТЭ) и злокачественными новообразованиями, в том числе и на то обстоятельство, что спонтанные венозные тромбозы нередко служат предвестником грядущего через месяцы или годы рака [1]. Дальнейшие исследования подтвердили, что тромбоз, особенно при отсутствии известных факторов риска его возникновения, обозначаемый как идиопатический, может быть потенциальным маркером скрыто протекающего рака, и на многие месяцы опережать клинические проявления последнего [2–11]. В 1998 году были опубликованы результаты двух больших ретроспективных исследований: по данным Шведского когортного исследования риск возникновения рака в течение первого года после выявления у больных первичного (идиопатического) венозного тромбоза был в 4,4 раза выше ожидаемой величины, а по данным Датского когортного исследования — в 3 раза выше, чем ожидалось в течение первых 6 месяцев наблюдения [12, 13].

При сравнении частоты последующего выявления рака у больных с идиопатическими (первичными) и вторичными (с известными факторами риска) ВТЭ оказалось, что у больных с впервые возникшим идиопатическим венозным тромбозом риск обнаружения рака в течение первых трех лет наблюдения (особенно в пределах первых 6–12 месяцев) в 4–7 раз выше, чем у больных со вторичным ВТЭ. При рецидивирующих немотивированных тромбозах частота выявления в последующем злокачественных новообразований еще более возрастает [14–26]. Так, по данным Prandoni et al [16], а также Rickles, Levine [23] эта частота в 9 раз выше, чем у больных с вторичными венозными тромбозами, и в 2,25 раза выше, чем при однократном появлении идиопатической ВТЭ.

Эти исследования послужили основанием для рекомендации осуществлять направленный диагностический поиск опухолевого процесса в случае возникновения у больного идиопатического тромбоза, особенно при его рецидивировании [2, 27, 28]. Безусловно, стоимость такого обследования велика, но оно позволяет во многих случаях выявить рак в доклинической стадии или на сравнительно ранних этапах его развития.

Данные о том, какие виды злокачественных опухолей наиболее тромбогенны, достаточно противоречивы. Так, результаты двух больших популяционных исследований, проведенных более чем на восьмидесяти тысячах пациентов, выявили, что в течение первого года после установления диагноза ВТЭ у 3069 больных были диагностированы следующие злокачественные опухоли: у 13,5% пациентов — рак простаты; у 10,5% — рак легких; у 8,6% — рак ободочной кишки; у 7,3% — рак поджелудочной железы; у 5,9% — рак желудка; у 5,6% — рак яичников; у 5% — рак печени; у 4,4% — лейкоз; у 4% — рак молочной железы; у 3,8% — рак почек; у 3,7% — рак мозга; у 2,8% — рак мочевого пузыря; у 2,7% — рак прямой кишки; у 2,3% — неходжкинские лимфомы; у 2% —

рак матки; у 0,6% — рак пищевода. У остальных пациентов (17,3%) имелись опухоли других локализаций [12, 13].

Следует отметить и тот факт, что по данным аутопсий легочная тромбоэмболия является непосредственной причиной смерти у 8–35% раковых больных и сопутствующим процессом более чем у 43% больных [29–32]. *Svedsen* и *Karwinski* [33] на основании данных 21530 аутопсий пришли к заключению, что тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) наиболее часто встречается при раке яичников, желчевыводящих путей и желудка (34,6%, 31,7% и 15,2%, соответственно), а при раке пищевода, гортани, лейкозах и злокачественных лимфомах — значительно реже (0–5,6%). В Итальянском исследовании (27410 аутопсий) были получены сходные данные [34].

Для определения действительной частоты клинических ВТЭ у раковых больных *Rickles et al* в 2000 году обобщили данные, полученные в проспективных рандомизированных клинических трайлах по терапии больных раком молочной железы, и обнаружили, что у женщин с таким раком частота ВТЭ колеблется от 0,1% до 17,5% в зависимости от стадии заболевания, применения гормональной и химиотерапии [35]. Так, в I стадии рака при отсутствии лечения частота ВТЭ составляла 0,1%; при назначении только тамоксифена — 1%; при одновременном применении тамоксифена и химиотерапии — 4,5%. Во II стадии заболевания в случае лечения только тамоксифеном эта частота варьировала в пределах 0–1,6%; при химиотерапии — 1,3–10%; при одновременном назначении тамоксифена и химиотерапии — 3,1–9,6%. В III–IV стадиях заболевания у больных, получавших химиотерапию, частота ВТЭ составляла 15–17,5%. Не менее высок риск развития ВТЭ и у больных с опухолью мозга на фоне химиотерапии, и у пациентов, получающих лучевую терапию по поводу рака прямой кишки, а также у больных с далеко зашедшим раком желудка и кишечника [35–48]. Однако точной оценки тромботических осложнений в этих группах больных не проводилось. Von Tempelhoff et al обнаружили, что у женщин, получавших химиотерапию по поводу запущенного рака яичников, частота развития ВТЭ составляла 10,6% [47]. Большая часть данных, касающихся риска развития ВТЭ у больных с другими типами злокачественных опухолей, представлена лишь в небольших исследованиях или ретроспективных обзорах. Так, у пациентов получавших химиотерапию по поводу герминогенной опухоли, частота развития ВТЭ составляла 8,4% [49]. По данным разных авторов при глиомах эта частота варьирует в пределах от 24 до 60% [50–52], а у больных с ходжкинскими и неходжкинскими лимфомами — от 5 до 10% [53–56].

Анализ рака, как самостоятельного фактора риска ВТЭ, достаточно сложен, поскольку многие факторы риска находятся во взаимодействии. Так, например, гормональная терапия, химиотерапия и использование гематогенных ростковых факторов значительно увеличивают риск развития ВТЭ [48, 57–60]. Ряд других терапевтических вмешательств, в частности установка центральных венозных катетеров, приводит к увеличению частоты развития тромбоза подмышечных и/или подключичных вен [59, 61–63].

По данным отечественных и зарубежных исследователей онкологические больные относятся к группе высокого риска по развитию ВТЭ в послеоперационном периоде [64–75]. При этом подчеркивается, что при хирургических вмешательствах без тромбопрофилактики риск развития тромбозов вен голени у этих пациентов варьирует от 40 до 80%, проксимальный венозный тромбоз — от 10 до 30%, а смерть от послеоперационной ТЭЛА — от 1 до 10% [59, 65, 67, 68, 76–79].

В литературе имеются сведения и о том, что частота тромбоэмболических осложнений у онкобольных зависит от типа операции. Так, при гинекологических операциях риск развития ВТЭ достигает 20%, в нейрохирургии — 28%, в общей хирургии — 29%, при урологических операциях — 41%, при ортопедических операциях — 50–60% [69, 80, 81].

По данным многочисленных исследований, хирургические вмешательства у больных с различными видами рака осложняются ВТЭ в 2–3 раза чаще, чем аналогичные операции у неонкологических больных [23, 65, 82–87]. Так например, в исследовании Huber послеоперационная ТЭЛА развилась у 40 из 1896 раковых больных, а у больных, оперированных по поводу других заболеваний, — лишь в 40 случаях после 17365 операций [84]. Таким образом, рак является независимым большим фактором риска развития послеоперационных ВТЭ.

Патогенез высокой предрасположенности онкологических больных к возникновению ВТЭ и ряда других нарушений гемостаза (ДВС-синдрома, тромботической тромбоцитопенической пурпуры) пока полностью не расшифрован. Тем не

менее, в последние годы начали выясняться некоторые важные стороны механизма активации системы гемостаза у этих пациентов. Вероятно, эта активация связана с избыточным ответом организма «хозяина» на рост злокачественной опухоли, что иногда трактуется, как попытка организма ограничить опухолевый процесс. Выяснилось также, что нарушениям в системе гемостаза способствуют такие неспецифические факторы, как выработка острофазовых белков и локальный некроз опухоли, которые связаны с воспалительной реакцией организма «хозяина», а также с абберантным метаболизмом белков (образование парапротеинов), гемодинамическим стазом.

Кроме того, сами злокачественные клетки находятся в тесном взаимодействии с системой гемостаза. Ниже представлены протромботические свойства опухолевых клеток [88].

**Белки опухолевых клеток и полипептидные медиаторы:**

| |
|---|
| **Прокоагулянты:** |
| ТФ — тканевый фактор |
| РП — раковый прокоагулянт |
| Рецепторы фактора V на опухолевых клетках |
| Активность, подобная фактору XIII |
| Гиперфибриногенемия |
| **Фибринолитические белки:** |
| u-PAR — рецептор урокиназного активатора плазминогена |
| u-PA — урокиназный активатор плазминогена |
| t-PA — тканевой активатор плазминогена |
| PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена 1 |
| PAI-2 — ингибитор активатора плазминогена 2 |
| **Цитокины:** |
| ИЛ-1β — интерлейкин 1β |
| ФНО-α — Фактор некроза опухолей |
| VEGF — сосудистый эндотелиальный ростовой фактор |
| **Непосредственное клеточное взаимодействие с опухолевыми клетками:** |
| Эндотелиальные клетки |
| Моноциты/макрофаги |
| Тромбоциты |

Для понимания генеза раковых тромбозов и других нарушений в системе гемостаза у этих больных первостепенное значение имело выяснение того факта, что опухолевые клетки синтезируют и выделяют в кровь большое количество прокоагулянтных молекул, из которых наиболее полно охарактеризованы тканевый фактор (ТФ) и раковый прокоагулянт (РП).

Человеческий тканевый фактор представляет собой трансмембранный гликозилированный белок с молекулярной массой 47 кДа, состоящий из 263 аминокислотных остатков. В нормальных условиях нет экспрессии ТФ в большинстве клеток, находящихся в прямом контакте с кровью. Так, его не находят в тромбоцитах, в моноцитах/макрофагах, в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов. В патологических условиях, например при воспалении, в моноцитах/макрофагах, а также в эндотелиальных клетках синтез ТФ может быть индуцирован цитокинами ИЛ-1ß, ФНО-α, иммунными комплексами, бактериальными липополисахаридами и др. [89–96]. Как уже указывалось выше, злокачественные клетки синтезируют и выделяют в кровь ТФ. Продукция последнего с образованием комплекса ТФ/фактор VIIa у онкологических больных связана отчасти с воздействием ФНО-α и других цитокинов на моноциты и эндотелиальные клетки [97, 98].

Главной функцией ТФ является, как известно, активация ферментативного каскада свертывания крови по внешнему механизму, то есть посредством факторов VII/VIIa, X/Xa, V и II в присутствии $Ca^{++}$ [27, 95, 99, 100, 101]. Кроме того, ТФ способствует клеточной адгезии, опухолевому ангиогенезу, играет важную роль в росте злокачественных клеток и в их метастазировании [101–106].

Раковый прокоагулянт (РП) — это одноцепочный белок с молекулярной массой 68 кДа, не содержащий в своем составе углеводов. Он продуцируется злокачественными и эмбриональными клетками [107–109]. Этот прокоагулянт обнаруживается в экстрактах опухолевых клеток, но не в экстрактах нормальных дифференцированных клеток, и его уровень в сыворотке повышен приблизительно у 85% раковых больных [110–112]. Установлено, что РП является чувствительным специфическим маркером ранней стадии опухоли и может использоваться как для диагностики, так и для контроля за лечением рака [101, 111, 112]. Доказано, что РП активирует фактор X независимо от фактора VII [113–115]. Его активность не ингибируется такими первичными физиологическими антикоагулянтами, как антитромбин III, α2-макроглобулин, α1-антитрипсин и др. [116]. В настоящее время четко установлено, что РП совместно с ТП играет ведущую роль в повышении тромбогенного потенциала крови, а также в процессах опухолевого ангиогенеза и метастазирования.

Активации гемостаза способствуют также рецепторы фактора V на плазматической мембране опухолевых клеток за счет участия в образовании протромбиназного комплекса [117] и фактор XIII, повышающий образование перекрестно-сшитого фибрина [118].

У онкологических больных значительным изменениям подвергается и фибринолитическая (плазминовая) система. Опухолевые клетки могут экспрессировать на своей поверхности тканевой и урокиназный активаторы плазминогена, а также продуцировать ингибиторы активатора плазминогена — PAI-1 и PAI-2 [119]. Кроме того, опухолевые клетки обладают специфическими рецепторами (u-PAR), которые способствуют быстрой активации фибринолитической системы [120]. Это свойство опухолевых клеток может играть роль в патогенезе кровоточивости у пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом [121, 122]. С другой стороны у пациентов с солидными опухолями нередко обнаруживается угнетение фибринолиза, что может способствовать развитию тромбозов [119, 123]. Установлено также, что PAI-1, PAI-2, uPAR, u-PA, t-PA играют роль в росте, инвазии и метастазировании злокачественных опухолей [88, 119, 124].

Протромботические свойства опухолевых клеток обусловлены также продукцией цитокинов [125]. Так, например, ФНО-α и ИЛ-1β за счет воздействия на эндотелий сосудов индуцируют экспрессию ТФ [126]. Кроме того, эти цитокины снижают экспрессию в эндотелиальных клетках тромбомодулина — мембранного гликопротеина, который связывает тромбин, благодаря чему последний утрачивает способность вызывать свертывание крови, но сохраняет активирующее действие на систему важнейших антикоагулянтов — протеинов C и S [64, 95, 127, 128]. Таким образом, повышение экспрессии ТФ и депрессия тромбомодулина приводят к тому, что эндотелий меняет свой антитромботический потенциал на тромбогенный [129]. ФНО-α и ИЛ-1β стимулируют также выработку клетками эндотелия PAI-1, фактора Виллебранда, способствуют уменьшению продукции t-PA [130–132]. Перечисленные цитокины, а также сосудистый эндотелиальный ростовой фактор и интерлейкин-8 (ИЛ-8) играют важную роль в активации системы гемостаза, в неоваскуляризации опухоли, в ее росте и метастазировании.

Другим механизмом, вызывающим нарушения в системе гемостаза и способствующим развитию ВТЭ, является взаимодействие опухолевых клеток с нормальными клетками организма, здесь возможно как прямое клеточное взаимодействие, так и опосредованное цитокинами. Известно, например, что в присутствии злокачественных клеток тромбоциты подвергаются морфологическим и биохимическим изменениям [133, 134]. При этом специфические гликопротеины мембран тромбоцитов связывают фибриноген, фибрин, витронектин и фактор Виллебранда, которые, в свою очередь, инициируют их адгезию и агрегацию [133, 135, 136].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что у онкологических больных формируется порочный круг, в котором интенсификация опухолевого роста ведет к активации системы гемостаза, а последняя, в свою очередь, ускоряет опухолевый рост, способствует неоангиогенезу и формированию метастазов.

Общеизвестно, что в 1845 г. Рудольф Вирхов сформулировал концепцию патогенеза тромботических состояний и выделил при этом три главных фактора, которые играют роль в этом процессе: 1) нарушение кровотока, результатом является стаз; 2) повреждение сосудистой стенки, в результате чего эндотелий меняет свой антитромботический потенциал на тромбогенный; 3) изменение состава крови, результатом чего является активация свертывания крови. У онкологических больных имеются все эти три фактора риска, ведущие к тромбообразованию. Более того, с прогрессированием заболевания и в процессе лечения рака (химиотерапия, лучевая терапия, хирургическое лечение) нарушения в системе гемостаза еще более усугубляются [66, 137–141] и достигают формы тромбофилии [142–145].

У онкологических больных с большой частотой выявляются и такие нарушения в системе гемостаза, как резистентность фактора Va к протеину C, дефицит физиологичеких антикоагулянтов (AT-III, протеинов C и S), плазминогена и его активатора, иногда — антифосфолипидный синдром [2, 123, 146–150]. Этими сдвигами предопределяется еще большая предрасположенность онкологических больных не только к тромбозам, но и к другим нарушениям гемостаза — к гиперкоагуляционному и ДВС-синдромам, микроангиопатической гемолитической анемии, тромботической тробоцитопенической пурпуре и др.

## ЛИТЕРАТУРА


1. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens // In.: Balliere J.B. / Ed. Clinique medicale de 1'Hotel-Dieu de Paris, 2nd ed. Paris, Ballière. — 1865. — Vol. 3. — P. 654–712.
2. Баркаган З.С. Патогенез и терапия нарушений гемостаза у онкологических больных // Поддерживающая терапия у онкологических больных. Европейская школа по онкологии / Под ред. Личиницер М. — М.: Арго, 1996. — С. 217–224.
3. Фокин А.А., Важенин А.В. Венозный тромбоэмболический синдром у онкологических больных: диагностическое значение и меры профилактики // Третья конференция ассоциации флебологов России: Материалы. Ростов-на-Дону, 2001. — С. 186.
4. Goldberg R.J., Seneff M., Gore J.M. et al. Occult malignant neoplasms in patients with deep venous thrombosis // Arch. Intern. Med. — 1987. — Vol. 147. — P. 251–253.
5. Griffin M.R., Stanson A.S., Brown M.L. et al. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Risk of subsequent malignant neoplasm // Arch. Intern. Med. — 1987. — Vol. 147. — P. 1907–1911.
6. Carson J.L., Relley M.A., Duff A. et al. The clinical course of pulmonary embolism // N. Engl. J. Med. — 1992. — Vol. 326. — P. 1240–1245.
7. Prandoni P., Lensing A.W.A., Buller H.R. et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer // N. Engl. J. Med. — 1992. — Vol. 327. — P. 1128–1133.
8. Nordstrom M., Lindbald B., Anderson H. et al. Deep vein thrombosis and occult malignancy: An epidemiological study // Br. Med. J. — 1994. — Vol. 308. — P. 891–894.
9. Cornuz J., Pearson S.D., Creager M.A. et al. Importance of findings of the initial evaluation for cancer in patients with symptomatic idiopathic deep venous thrombosis // Ann. Intern. Med. — 1996. — Vol. 125. — P. 785–793.
10. Piccioli A., Prandoni P. Idiopathic venous thromboembolism as a first manifestation of cancer // Haemostasis. — 2001. — Vol. 31, Suppl. 1. — P. 37–39.
11. Sheikh M.A., Topoulos A.P., Deitcher S.R. Isolated internal jugular vein thrombosis and the subsequent diagnosis of cancer // Thromb. Haemost. — 2001. — Suppl. — Abst. OC 1018.
12. Baron J.A., Gridley G., Weiderpass E. et al. Venous thromboembolism and cancer // Lancet. — 1998. — Vol. 351. — P. 1077–1080.
13. Sørensen H., Mellemkjaer L., Steffensen F.H. et al. The risk of diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism // N. Engl. J. Med. –1998. — Vol. 338. — P. 1169–1173.
14. Aderka D., Brown A., Zelikovski A., Pinkhas J. Idiopatic deep vein thrombosisin an apparently healthy patient as a premonitory sign of occult cancer // Cancer. — 1986. — Vol. 57. — P. 1846–1849.
15. Monreal M., Fernandez-Liamazares J., Perandreu J. et al. Occult cancer in patients with venous thromboembolism: which patients, which cancer // Thromb. Haemost. –1997. — Vol. 78. — P. 1316–1318.
16. Prandoni P., Piccoli A., Girolami A. Cancer and venous thromboembolism: An overview // Haematologica. — 1999. — Vol. 84. — P. 437–445.
17. Bastounis E.A., Karayannakis A.J., Makri G.G. et al. The incidence of occult cancer cancer in patients with deep vein thrombosis. A prospective study // J. Intern. Med. –1996. — Vol. 239. — P. 153–156.
18. Ahmed Z., Mohyuddin Z. Deep vein thrombosis as a predictor of cancer // Angiology. — 1996. — Vol. 47. — P. 261–265.
19. Achar A., Laaban J.P., Horellou M.H. et al. Prospective screening for occult cancer in patients with venous thromboembolism // Thromb. Haemost. — 1997. — Suppl. — OC 1564.
20. Rance A., Emmerich J., Guedj C. et al. Occult cancer in patients with bilateral deep vein thrombosis // Lancet. — 1997. — Vol. 350. — P. 1448–1449.
21. Hettiarachchi R.J.K., Lok J., Prins M.H. et al. Undiagnosed malignancy in patients with deep-vein thrombosis. Incidence, risk indicators and diagnosis // Cancer. — 1998. — Vol. 83. — P. 100–105.
22. Rajan R., Levine M., Gent M. et al. The occurence of subsequent malignancy in patients presenting with deep vein thrombosis. Results from a historical cohort study // Thromb. Haemost. — 1998. — Vol. 79. — P. 19–22.
23. Rickles F.R., Levine M.N. Epidemiology of thrombosis in cancer // Acta Haematol. — 2001. — Vol. 106, № 1–2. — P. 6–12.
24. Bura A., Bienvenu B., Cailleux N. et al. Bilateral deep-vein thrombosis and cancer: prospective study of 92 patients // Haemostasis. — 2001. — Vol. 31, Suppl. 1. — Abst. PO 20. — P. 89.
25. Otten H.M.M.B., Prins M. Venous thromboembolism and occult malignancy // Thromb. Res. — 2001. — Vol. 102. — P. 187–194.
26. Piccioli A., Prandoni P. Venous thromboembolism as first manifestation of cancer // Acta Haematol. — 2001. — Vol. 106, № 1–2. — P. 13–17.
27. Баркаган З.С. Патогенез и терапия нарушений гемостаза у онкологических больных // Тер. архив. — 1997. — № 7. — С. 65–67.
28. Sørensen H.T. Screening for cancer in patients with venous thromboembolism // Haemostasis. — 2001. — Vol. 31, Suppl. 1. — P. 34–36.
29. Ambrus J.L., Ambrus C.M., Mink I.B., Pickren J.W. Causes

of death in cancer patients // J. Med. — 1975. — Vol. 6. — P. 61–64.
30. Edwards R.L., Rickles F.R. Hemostatic alteration in cancer patients // Hemostatic Mechanisms and Metastasis. — Boston, 1984. — P. 384.
31. Gezelius C., Eriksson A. Neoplastic disease in a medicolegal autopsy material. A retrospective study in northern Sweden // Z. Rechtsmed. — 1988. — Vol. 101. — P. 115-130.
32. Remiszewski P., Slodkowska J., Wiatr E. et al. Pulmonary thromboembolism as the main or secondary cause of death in patients treated for small cell lung cancer // Pneumonol. Alergol. Pol. — 1999. — Vol. 67. — P. 470-476.
33. Svedsen E., Karwinski B. Prevalence of pulmonary embolism at necropsy in patients with cancer // J. Clin. Pathol. — 1989. — Vol. 42. — P. 805-809.
34. Bussani R., Cossatti C. Pulmonary embolism: Epidemiologic analysis of 27410 autopsies during a 10-year period // Medicina (Firenze). — 1990. — Vol. 10. — P. 40-43.
35. Rickles F.R., Levine M., Dvorak H.B. Abnormalities of hemostasis in malignancy // In: Colman R.W., Hirch J., Marder V.J., Clowes A., George J.N., Ed. Hemostasis and thrombosis: Philadelphia, Lippincott, Williams and Wilkins, 2000. — P. 1132-1152.
36. Weiss R.B., Tormey D.C., Holland J.F., Weinberg V.E. Venous thrombosis during multimodal treatment of primary breast cancer. // Cancer Treat. Rep. — 1981. — V. 65. — P. 677-679.
37. Goodnough L.T., Saito H., Manni A. et al. Increased incidence of thromboembolism in stage IV breast cancer patients treated with a five-day chemotherapy regimen. A study of 159 patients // Cancer. — 1984. — Vol. 54. — 1264-1268.
38. Levine M.N., Gent M., Hirsh J. et al. The thrombogenic effect of anticancer drug therapy in women with stage II breast cancer // N. Engl. J. Med. — 1988. — Vol. 318. — P. 404-407.
39. Fisher B., Dignam J., Wolmark N. et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node negative, estrogen receptor positive breast cancer // J. Natl. Cancer Inst. — 1997. — Vol. 89. — P. 1673-1682.
40. Fisher B., Constantino J., Redmond C. et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node negative breast cancer who have estrogen-receptor positive tumors // N. Engl. J. Med. — 1989. — Vol. 320. — P. 479-484.
41. Fisher B., Redmond C., Legault-Poisson S. et al. Postoperative chemotherapy and tamoxifen compared with tamoxifen alone in the treatment of positive node breast cancer patients aged 50 years and older with tumors responsive to tamoxifen: Results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B16 // J. Clin. Oncol. — 1990. — Vol. 8. — P. 1005-1018.
42. Rivkin S.E., Green S., Metch B. et al. Adjuvant CMFVP versus tamoxifen versus concurrent CMFVP and tamoxifen for postmenopausal node positive and estrogen receptor positive breast cancer patients: A Southwest Oncology Group Study // J. Clin. Oncol. — 1989. — Vol. 320. — P. 479-484.
43. Wall J.G., Weiss R.B., Norton L. Arterial thrombosis associated with adjuvant chemotherapy for breast cancer: A Cancer and Leukemia Group B study // Am. J. Med. — 1989. — Vol. 87. — P. 501-504.
44. Saphner T., Tormey D.C., Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant chemotherapy for breast cancer // J. Clin. Oncol. — 1991. — Vol. 9. — P. 286-294.
45. Clahsen P.C., van de Velde C.J.H., Julien J.P. et al. Thromboembolic complications after perioperative chemotherapy in women with early breast cancer: A European Organization for Research and Treatment of Breast Cancer Cooperative Group Study // J. Clin. Oncol. — 1994. — Vol. 12. — P. 1266-1271.
46. Pritchard K.I., Paterson A.H., Paul N.A. et al. Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Breast Cancer Site Group // J. Clin. Oncol. — 1996. — Vol. 14. — P. 2731-2737.
47. Von Tempelhoff G.F., Deitrrich M., Niemann F. et al. Blood coagulation and thrombosis in patients with ovarian malignancy // Thromb. Haemost. — 1997. — Vol. 77. — P. 456-461.
48. Levine M.N. Prevention of thrombotic disorders in cancer patients undergoing chemotherapy // Thromb. Haemost. — 1997. — Vol. 78. — P. 133-136.
49. Weijl N.I., Rutten M.F.J., Zwinderman A.H. et al. Thromboembolic events during chemotherapy for germ cell cancer: A cohort study and review of the literature // J. Clin. Oncol. — 2000. — Vol. 18. — P. 2169-2178.
50. Sawaya R., Zuccarello M., Elkalliny M., Nishiyama H. Postoperative venous thromboembolism and brain tumors // I. Clinical profile. J. Neurooncol. — 1992. — Vol. 14. — P. 119-125.
51. Dhami M.S., Bona R.D., Calogero J.A., Hellman R.M. Venous thromboembolism and high-grade gliomas // Thromb. Haemost. — 1993. — Vol. 70. — P. 393-396.
52. Quevedo J.F., Buckner J.C., Schmidt J.L. et al. Thromboembolism in patients with high-grade glioma // Mayo. Clin. Proc. — 1994. — Vol. 69. — P. 329-332.
53. Clarke C.S., Otridge B.W., Carney D.N. Thromboembolism. A complication of weekly chemotherapy in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma // Cancer. — 1990. — Vol. 66. — P. 2027-2030.

54. Ottinger H., Belka C., Kozole G. et al. Deep venous thrombosis and pulmonary artery embolism in high-grade non-Hodgkin's lymphoma: Incidence, causes and prognostic relevance // Eur. J. Haematol. — 1995. — Vol. 54. — P. 186-194.
55. Barbui T., Finazzi G., Grassi A., Marchioli R. Thrombosis in cancer patients treated with hematopoietic growth factors. — A meta-analysis // Thromb. Haemost. — 1996. — Vol. 75. — P. 368-371.
56. Cantwell B.M.J., Carmichael J., Ghani S.E., Harris A.L. Thromboses and thromboemboli in patients with lymphoma during cytotoxic chemotherapy // Br. Med. J. — 1998. — Vol. 297. — P. 179-180.
57. Маджуга А.В., Сомонова О.В., Елизарова А.Л. и соавт. Состояние системы гемостаза у больных раком яичников // Клин. лаб. диагностика. — 2000. — № 10. — С. 43.
58. Елизарова А.Л., Маджуга А.В., Сомонова О.В. и соавт. Состояние системы гемостаза на этапах комбинированного лечения больных раком яичников // Клин. лаб. диагностика. — 2001. — № 10. — С. 12.
59. Thodiyil P.A., Walsh D.C., Kakkar A.K. Ttromboprophylaxis in the cancer patient // Acta Haematol. — 2001. — Vol. 106, № 1-2. — P. 73-80.
60. Weitz I.C., Israel V.K., Waisman J.R. et al. Chemotherapy-induced activation of hemostasis: effects of LMW heparin (dalteparin sodium) on plasma markers of hemostatic activation // Haemostasis. — 2001. — Vol. 31, Suppl. 1. — Abst. OC 06. — P. 74.
61. Bern M.M., Lokich J.J., Wallach S.R. et al. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central vein catheters. A randomized prospective trial // Ann. Intern. Med. — 1990. — Vol. 112. — P. 423-428.
62. Monreal M., Alastrue A., Rull M. et al. Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices. Prophylaxis with a low molecular weight heparin (Fragmin) // Thromb. Haemost. — 1996. — Vol. 75. — P. 251-253.
63. Monreal M., Davant E. Thrombotic Complications of central venous catheters in cancer patients // Acta Haematol. — 2001. — Vol. 106, № 1-2. — P. 69-72.
64. Баркаган З.С. Очерки антитромботической фармакопрофилактики и терапии. — М.: Ньюдиамед, 2000. — 148 с.
65. Российский консенсус. Профилактика послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений. — М., 2000. — 20 с.
66. Шилова А.Н., Ходоренко С.А., Баркаган З.С. К обоснованию двухэтапной пролонгированной профилактики и терапии онкотромбозов // Проблемы гематол. и переливания крови. — 2002. — № 1. — С. 98-99.
67. Lowe G.D.O. Different levels of risk in surgery // Eur. J. Surg. — 1994. — Suppl. 571. — P. 7-8.
68. Lowe G.D.O. Hypercoagulability in surgical patients // In: M.J. Seghatchian, M.M. Samama, S.P. Hecker, Eds. Hypercoagulable states. Fundamental aspects, acquired disorders, and congenital thrombophilia. — CRC Press, Boca Raton, e.a., 1996. — P. 303-309.
69. Kwaan H.C. Hypercoagulability and cancer // In: M.J. Seghatchian, M.M. Samama, S.P. Hecker, Eds. Hypercoagulable states. Fundamental aspects, acquired disorders, and congenital thrombophilia. — CRC Press, Boca Raton, e.a., 1996. — P. 243-251.
70. Samama Ch.M., Samama M.M. Prevention of venous thromboembolism. // In: Congress of European Society of Anesthesiology. Amsterdam, 1999. — P. 39-43.
71. Bergqvist D. Venous thromboembolism and cancer: prevention of VTE // Thromb. Res. — 2001. — Vol. 102, № 6. — P. 209-213.
72. Ходоренко С.А., Шилова А.Н., Момот А.П., Баркаган З.С. Опыт контролируемой профилактики тромбозов препаратами гепарина при висцеральных формах рака // Материалы VII Сибирской научно-практической конференции по актуальным вопросам кардиологии: Красноярск, 2002. — С. 276-277.
73. Баркаган З.С., Шилова А.Н., Ходоренко С.А. Медикаментозная профилактика тромбоэмболий в лечении онкологических больных // Проблемы гематологии и переливания крови. — 2002. — № 2. — С. 52-59.
74. Баркаган З.С., Шилова А.Н., Ходоренко С.А. Антитромботическая профилактика и терапия в онкологии // Бюллетень сибирской медицины. — 2003. — Т. 2, № 3. — С. 9-17.
75. Ходоренко С.А., Шилова А.Н., Россоха А.В. и соавт. К оценке тромбогенной опасности у больных раком желудка и толстой кишки // В кн: Актуальные вопросы онкогастроэнтерологии. Тезисы докладов межрегиональной научно-практической конференции 6-7 июня 2003 года г. Барнаул. — Барнаул, 2003. — Т. 2. — С. 113-115.
76. Громов М.С., Александров Д.А. Дооперационное планирование хирургического вмешательства при раке желудка // Российский онкологический журнал. — 2002. — № 1. — С. 28-30.
77. Salzman E.W., Hirsh J. Prevention of venous thromboembolism // In: Colman R.W., Hirch J., Marder V.J., Salzman E.W., Eds. Hemostasis and thrombosis, basic principles and clinical practice. — New York, Lippincott, 1982. — 986 p.
78. Clagett G.P., Anderson F.A., Heit J. et al. Prevention of venous thromboembolism // Chest. — 1995. — Vol. 108, Suppl. — P. 312S-334S.

79. 4th American College of Chest Physicians Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. Tucson, Arizona, April 1995. Proceedings // Chest. — 1995. — Vol. 108, Suppl. — P. 225S-522S.
80. Rickles F.R., Levine M., Edwards R.L. Hemostatic alterations in cancer patients // Cancer Metastasis Review. — 1992. — Vol. 11. — P. 237-248.
81. Rickles F.R., Shoji M., Abe K. The role of the haemostatic system in tumor growth, metastasis and angiogenesis: tissue factor is a bifunctional molecule capable of inducing both fibrin deposition and angiogenesis in cancer // Int. J. Hematol. — 2001. — Vol. 73. — P. 145-150.
82. Маслихова В.Н. Профилактика тромботических осложнений при хирургическом лечении онкогинекологических больных: Автореф. ...канд. мед. наук. — М.: Всесоюз. науч. центр онкологии, 1990. — 23 с.
83. Алубаев С.А, Кательницкий И.И., Лукьянов С.В. Тромботические осложнения и их профилактика при хирургическом лечении больных раком щитовидной железы // Третья конференция ассоциации флебологов России: Материалы, Ростов-на-Дону, 2001. — С. 157.
84. Huber O., Bounameaux H., Borst F., Rohner A. Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge. An underestimated risk // Arch. Surg. — 1992. — Vol. 127. — P. 310-313.
85. Prandoni P. Antithrombotic strategies in patients with cancer // Thromb. Haemost. –1997. — Vol. 78. — P. 141-144.
86. Clagett G.P., Anderson F.A., Geerts W. et al. Prevention of venous thromboembolism // Chest. — 1998. — Vol. 114, Suppl. — P. 531-560.
87. Geerts W.H., Heit J.A., Clagett G.P. et al. Prevention of venous thromboembolism // Chest. — 2001. — Vol. 119, Suppl. — P. 132-175.
88. Rickles F.R., Falanga A. Molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer // Thromb. Res. — 2001. — Vol. 102, № 6. — P. 215-224.
89. Тамарин И.В. Мононуклеарные фагоциты, система гемостаза и синдром внутрисосудистого свертывания крови // Тер. архив. — 1986. — № 9. — С. 130-137.
90. Тамарин И.В. Определение продукции моноцитами тканевого тромбопластина в норме и при гнойно-септических процессах // Лаб. дело. — 1988. — № 2. — С. 12-16.
91. Тамарин И.В. Клиническое значение тромбопластиновой активности моноцитов и повреждения эритроцитов при различных видах внутрисосудистого свертывания крови: Автореф. ...канд. мед. наук. — М., 1989. — 22 с.
92. Тамарин И.В., Зубаиров Д.М., Баркаган З.С. Роль моноцитов в продукции тканевого тромбопластина и патогенезе ДВС-синдрома // Лабораторная диагностика. Клиническая биохимия. Коагулология: Тезисы III Всесоюзного съезда врачей-лаборантов. — М., 1985. — С. 250-251.
93. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. — М.: Медицина, 1988. — 528 с.
94. Киселев С.В., Хайрутдинова А.И., Зубаиров Д.М. Взаимодействие протромбина с эритроцитами и альвеолярными макрофагами // Гематол. Трансфузиол. — 1990. — Т. 38. — № 7. — С. 36-37.
95. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. — Казань: Фен, 2000. — 364 с.
96. Carmeliet P., Collen D. Tissue factor // Int. J. Biochem. Cell. Biol. — 1998. — Vol. 30. — P. 661-667.
97. Rambaldi A., Alessio G., Casali B. et al. Inductin of monocyte-macrophage procoagulant activity by transformed cell lines // J. Immunol. — 1986. — Vol. 136. — P. 3848-3855.
98. Donati M.B., Falanga A. Pathogenetic mechanisms of thrombosis in malignancy // Acta Haematol. — 2001. — Vol. 106, № 1-2. — P. 18-24.
99. Bom V.J., Bertina R.M. The contributions of $Ca^{2+}$, phospholipids and tissue-factor apoprotein to the activation of human blood-coagulation factor X by activated factor VII // Biochem. J. — 1990. — Vol. 265. — P. 327-326.
100. Ruf W. The interaction of activated factor VII with tissue factor: Insight into the mechanism of cofactor-mediated activation of activated factor VII // Blood Coagul. Fibrinolisis. — 1998. — Vol. 9, Suppl. 1. — P. 73-78.
101. Gale A.J., Gordon S.G. Update on tumor cell procoagulant factors // Acta Haematol. — 2001. — Vol. 106, № 1-2. — P. 25-32.
102. Zhang Y., Deng Y., Luther T. et al. Tissue factor controls the balance of angiogenic and antiangiogenic properties of tumor cells in mice // J. Clin. Invest. –1994. — Vol. 94. — P. 1320-1327.
103. Ott I., Fisher E.G., Miyagi Y. et al. A role for tissue factor in cell adhesion and migration mediated by interaction with actin-binding protein 280 // J. Cell. Biol. –1998. — Vol. 140. — P. 1241-1253.
104. Abe K., Shoji M., Chen J. et al. Regulation of vascular endotelial growth factor production and angiogenesis by the cytoplastic tail of tissue factor // Proc. Nat. Acad. Sci. (USA). — 1999. — Vol. 96. — P. 8663-8668.
105. Rickles F.R. Relationship of blood clotting and tumor angiogenesis // Haemostasis. — 2001. — Vol. 31, Suppl. 1. — P. 16-20.
106. Ruf W., Mueller B.M. Tissue factor in cancer angiogenesis and metastasis // Curr. Opin. Hematol. — 1996. — Vol. 3. — P. 379-384.
107. Falanga A., Gordon S.G. Comparison of properties of cancer procoagulant and human amnion-chorion procoagulant // Biochim. Biophys. Acta. — 1985. — Vol. 831. — P. 161-165.
108. Grignani G., Falanga A., Pacchiarini L. et al. Human

*breast and colon carcinomas express cysteine proteinase activities with pro-aggregating and pro-coagulant properties // Int. J. Cancer. — 1988. — Vol. 42. — P. 554-557.*

109. *Gordon S.G., Mielicki W.P. Cancer procoagulant: a factor X-activator, tumor marker and growth factor from malignant tissue // Blood Coag. Fibrinol. — 1997. — Vol. 8. — P. 73-86.*
110. *Gordon S.G., Benson B. Analysis of serum cancer procoagulant activity its possible use as a tumor marker // Thromb. Res. — 1989. — Vol. 56. — P. 431-434.*
111. *Gordon S.G., Cross B.A. An enzyme-linked immunosorbent assay for cancer procoagulant and its potential as new tumors marker // Cancer Res. — 1990. — Vol. 50. — P. 6229-6234.*
112. *Kozwich D.L., Kramer L.C., Mielicki W.P. et al. Application of cancer procoagulant as an early detection tumor marker // Cancer. — 1994. — Vol. 74. — P. 1367-1376.*
113. *Falanga A., Gordon S.G. Isolation and characterization of cancer procoagulant // Biochemistry. — 1985. — Vol. 24. — P. 5558-5567.*
114. *Gordon S.G., Mourad A.M. The site of activation of factor X by cancer procoagulant // Blood Coagulation Fibrinolysis. — 1991. — Vol. 2. — P. 735-739.*
115. *Mielicki W.P., Gordon S.G. Three stage chromogenic assay for the analysis of activation properties of factor X by cancer procoagulant // Blood Coagulation Fibrinolysis. — 1993. — Vol. 4. — P. 441-446.*
116. *Mielicki W.P. Biochemistry of cancer procoagulant // Haemostasis. — 2001. — Vol. 31, Suppl. 1. — P. 8-10.*
117. *Van de Water L., Tracy P.B., Aronson D. et al. Tumor cell generation of thrombin via prothrombinase assembly // Cancer Res. — 1985. — Vol. 45. — P. 5521-5525.*
118. *Hettasch J.M., Bandarenko N., Burchette J.L. et al. Tissue transglutaminase expression in human breast cancer // Lab. Invest. — 1997. — Vol. 75. — P. 637-645.*
119. *Kwaan H.C., Keet H.N. Fibrinolisis and cancer // Semin. Thromb. Hemostasis. — 1990. — Vol. 16. — P. 230-235.*
120. *Hajjar K. Cellular receptors in the regulation of plasmin generation // Thromb. Haemost. — 1995. — Vol. 74. — P. 294-301.*
121. *Баркаган З.С. Нарушения гемостаза у онкогематологических больных // Клиническая онкогематология / Под ред. Волковой М.А. — М.: Медицина, 2001. — С. 469-478.*
122. *Barbui T., Finazzi G., Falanga A. The impact of all-trans-retinoic acid on the coagulopathy of acute promielocytic leukemia // Blood. — 1998. — Vol. 91. — P. 3093-3102.*
123. *Gouin-Thibault I., Achkar A., Samama M.M. The thrombophilic state in cancer patients // Acta Haematol. — 2001. — Vol. 106, № 1-2. — P. 33-42.*
124. *Carroll V.A., Binder B.R. The role of plasminogen activation system in cancer // Semin. Thromb. Hemost. — 1999. — Vol. 25. — P. 183-197.*
125. *Falanga A. Tumor cell prothrombotic properties // Haemostasis. — 2001. — V. 31, Suppl. 1. — P. 1-4.*
126. *Colucci M., Balconi G., Lorenzet R. et al. Cultured human endothelial cells generate tissue factor in response to endotoxin // J. Clin. Invest. — 1983. — Vol. 71. — P. 1893-1896.*
127. *Dittman W.A., Majerus P.W. Structure and function of thrombomodulin: a natural anticoagulant // Blood. — 1990. — Vol. 75. — P. 329-336.*
128. *Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. — М.: Ньюдиамед, 2001. — 296 с.*
129. *Moore K.L., Esmon C.T., Esmon N.L. Tumor necrosis factor leads to the internalisation and degradation of thrombomodulin from the surface of bovine aortic endothelial cells in culture // Blood. — 1989. — Vol. 73. — P. 159-165.*
130. *Данилова А.Б., Окулов В.Б., Папаян Л.П., Афанасьев Б.В. Нарушения системы свертывания крови у онкологических больных // Вопросы онкологии. — 1998. — Т. 44, № 1. — С. 12-18.*
131. *Данилова А.Б., Папаян Л.П., Окулов В.Б. Изменение уровня фактора Виллебранда в плазме крови онкологических больных и его роль в нарушении системы гемостаза // Вопросы онкологии. — 1996. — № 5. — С. 26-30.*
132. *Nachman R.L., Hajjar K.A., Silverstein R.L., Dinarello C.A. Interleukin 1 induceds endothelial cell synthesis of plasminogen activator inhibitor // J. Exp. Med. — 1986. — Vol. 163. — P. 1595-1600.*
133. *Karpatkin S., Pearlstein E. Role of platelet in tumor cell metastases // Ann. intern. med. — 1981. — Vol. 95. — P. 636-641.*
134. *Kroll M.N., Schafer A.I. Biochemical mechanisms of platelet activation // Blood. — 1989. — Vol. 74. — P. 1181-1195.*
135. *Cheresh D.A., Spiro R.C. Biosynthetic and functional properties of an Arg-Gly-Asp-directed receptor involved in human melanoma cell attachment to vitronectin, fibrinogen, and von Willebrand factor // J. Biol. Chem. — 1987. — Vol. 262. — P. 17703-17711.*
136. *Floyd C.M., Irani K., Kind P.D., Kessler C.M. Von Willebrand factor interacts with malignant hematopoetic cell lines: evidence for the presence of specific binding sites and modification of von Willebrand factor structure and function // J. Lab. Clin. Med. — 1992. — Vol. 119. — P. 467-476.*
137. *Ходоренко С.А., Баркаган З.С., Лазарев А.Ф. и соавт. Сравнительное изучение эффективности профилактического применения разных гепаринов у оперированных онкологических больных // В кн: Актуальные вопросы онкоурологии и онкогинекологии. Тезисы докладов межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. — Барнаул, 2002. — С. 306-308.*

138. Ходоренко С.А., Шилова А.Н., Момот А.П. и соавт. Мониторинг эффекта профилактических доз низкомолекулярного гепарина (фрагмина) и обычного гепарина у онкологических больных // В кн.: Тезисы докладов межрегиональной научно-практической конференции 5-6 июня 2001г. «Актуальные вопросы маммологии». — Барнаул, 2001. — С. 244-246.
139. Шилова А.Н., Ходоренко С.А., Воробьев П.А., Момот А.П. О значении мониторирования тромбинемии при профилактическом применении низкомолекулярного и нефракционированного гепаринов у онкологических больных // Сибирский консилиум. — 2001. — № 4 (22). — С. 14-17.
140. 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. диагностика. — 2001. — № 10. — С. 12-13.
141. Petroviae D., Jovanoviae D. Changes of coagulable hemostatic mechanism during cytostatic treatment of patients with breast cancer // Haemostasis. — 2001. — Vol. 31, Suppl. 1. — Abst. PO 30. — P. 94.
142. Баркаган З.С. Учение о тромбофилиях на современном этапе // Консилиум. — 2000. — № 6. — С. 61-65.
143. Баркаган З.С., Момот А.П. Классификация и основы диагностики гематогенных тромбофилий // Клин. лаб. диагностика. — 1999. — № 10. — С. 38.
144. Баркаган З.С. Клинико-патогенетические варианты, номенклатура и основы диагностики гематогенных тромбофилий // Пробл. гематол. и перелив. крови. — 1996. — № 3. — С. 5-15.
145. Falanga A. Mechanisms of hypercoagulation in malignancy and during chemotherapy // Haemostasis. — 1998. — Vol. 28, Suppl. 3. — P. 50-60.
146. Марусов А.А., Скипетов В.П., Шелестюк П.И. Изменение гемостаза у больных раком желудка // Вопр. онкол. — 1987. — № 11. — С. 70-73.
147. Lee A.Y.Y., Levine M.N. The thrombophilic state induced by therapeutic agents in the cancer patients // Semin. Thromb. Hemost. — 1999. — Vol. 25, № 2. — P. 137-146.
148. Oberhoff C., Göge S., Hoffmann O. et al. Resistance to activated protein C due to the ARG 506 GLN mutation of the factor V gene: a risk factor for thrombosis in patients receiving chemotherapy for gynecological malignancies or breast cancer // Thromb. Haemost. — 1999. — Suppl. — Abst. 157. — P. 53.
149. Schmitt M., Kuhn W., Harbeck N., Graeff H. Thrombophilic state in breast cancer // Semin. Thromb. Hemost. — 1999. — Vol. 25, № 2. — P. 157-172.
150. Asherson R.A. Antiphospholipid antibodies, malignancies and paraproteins // J. Autoimmun. — 2000. — Vol. 15. — P. 117-122.

# Взаимодействие лейкоцитов и тромбоцитов с эндотелием и ДВС-синдром

*Ю. А. Витковский, Б. И. Кузник, А. В. Солпов*
*Читинская государственная медицинская академия, Чита*

# Leukocyte and thrombocyte interaction with endothelium and DIC-syndrome

*Yu. A. Vitkovsky, B. I. Kuznik, A. V. Solpov*
*State Medical Academy, Chita*

Известно, что при повреждении тканей возникает тесное взаимодействие между сосудистой стенкой и отдельными лейкоцитами, тромбоцитами, которые мигрируют из сосудистого русла и скапливаются в области очага повреждения или воспаления. Указанный процесс может быть осуществлён лишь в результате адгезии лейкоцитов к поверхностному слою сосудов и последующей их миграции в экстрацеллюлярное пространство путём диапедеза через соединения между отдельными эндотелиальными клетками. Реакции эти тонко отрегулированы за счёт действия различных гуморальных посредников [52, 73, 95].

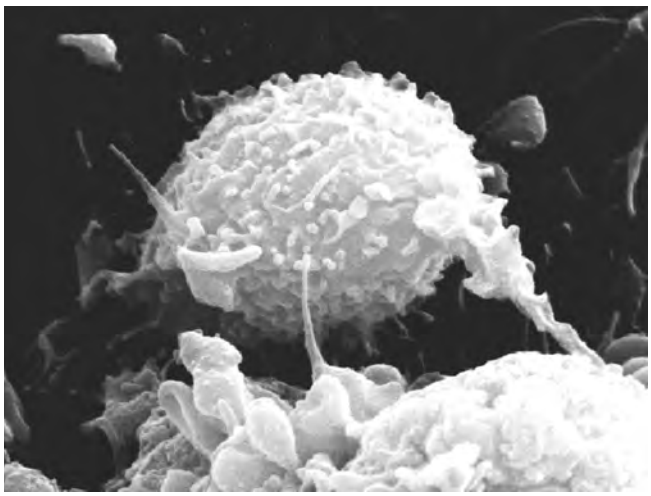
При остром воспалении под влиянием эндотоксинов и продуктов разрушения бактерий нейтрофилы быстро покидают кровоток. Попадая в очаг повреждения, они обезвреживают возбудителей инфекций и их токсины, что осуществляется посредством фагоцитоза и пиноцитоза. При хронических заболеваниях в очаг повреждения устремляют-

ся лимфоциты, обезвреживающие вирусы и другие патогены, а также уничтожающие разрушающиеся клетки путём специфического иммунного распознавания. Аллергический же процесс нуждается в миграции эозинофилов и базофилов в ткани [73]. При этом для адгезии и миграции различных видов лейкоцитов необходимы следующие условия: 1. гемодинамические сдвиги, способствующие повышению проницаемости сосудистой стенки и приводящие к нарушению кровотока; 2. экспрессия рецепторов на мембране активированных эндотелиальных клеток; 3. освобождение сигнальных молекул, активирующих лейкоциты; 4. экспрессия активированными лейкоцитами рецепторов, усиливающих их адгезию к эндотелию и приводящих в конечном итоге к миграции в очаг повреждения. 5. освобождение сигнальных молекул, активирующих лейкоциты; 6. экспрессия активированными лейкоцитами рецепторов, усиливающих их адгезию к эндотелию и приводящих в конечном итоге к миграции в очаг повреждения [38].

В самом начале при остром воспалении наступает вазодилатация, сопровождающаяся миграцией белков и жидкости через сосудистую стенку. При этом особенно сильно расширяются посткапиллярные венулы за счёт выделения из эндотелия вазодилататоров — $PgI_2$ и эндотелиального релаксирующего фактора (EDRF) — лабильной субстанции, идентичной или близкородственной NO [17]. Одновременно под воздействием образующегося тромбина, выделяющегося гистамина и провоспалительных цитокинов (IL-1β, TNFα, IfNγ) наступает сокращение (контракция) эндотелиальных клеток, в результате чего увеличивается проницаемость сосудистой стенки [22, 48, 75].

При воспалении лейкоциты совершают «роллинг» вдоль поверхностного слоя сосудов, граничащих с патологическим очагом, что обусловлено экспрессией на мембране эндотелия E и P-селектинов, взаимодействующих с L-селектином на поверхности лейкоцитов [95, 105]. Важнейшим лигандом для P-селектина является P-селектин гликопротеиновый лиганд-1 (PSGL-1 — P-selectin glycoprotein Ligand-1), экспрессированный на большинстве лейкоцитов в месте, наиболее удобном для их прикрепления к эндотелию и для осуществления их дальнейшего роллинга [93].

Одним из активаторов нейтрофилов служит провоспалительный цитокин — хемокин IL-8, способный связываться с протеогликанами на апикальной поверхности эндотелия. Более того,

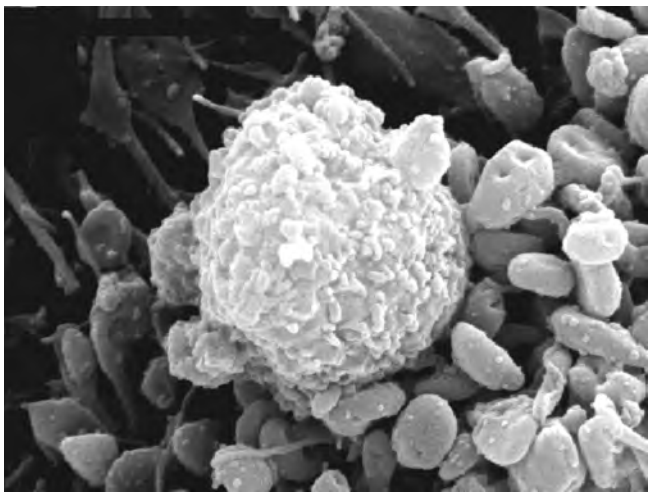


Данная фотография получена с использованием метода сканирующей электронной микроскопии. Клетки линии и тромбоциты находились в тех же условиях как описано выше. Виден непосредственный контакт лимфоцита и тромбоцитов

E-селектин обеспечивает адгезию нейтрофилов к стимулированному эндотелию и тем самым подготавливает полинуклеары к последующей активации IL-8, соединяющегося со своим рецептором на проверхностном слое сосудов [20, 45].

Первостепенное значение в адгезии лейкоцитов к эндотелию играют $3\beta_2$-интегрин (CD11/CD18) и лейкоцит-ассоцирующий функцию антиген-1 (LFA-1 — Leucocyte function associated antigen-1), находящиеся на всех лейкоцитах, а также $\alpha_4\beta_1$ (VLA-4 — very late antigen-4) и $\alpha_4\beta_7$ (LPAM — Lymphocyte peyers patch adgesion molecule), представленные на эозинофилах, лимфоцитах и моноцитах. Перечисленные интегрины усиливают адгезию лейкоцитов лишь в том случае, если экспрессирующие их белые клетки крови были предварительно активированы цитокинами, бактериальными токсинами или иными стимуляторами [1, 2, 70]. При адгезии к эндотелию моноцитов, а возможно и нейтрофилов, наступает экспрессия TF, что приводит к ускорению свёртывания крови и созданию условий для развития ДВС-синдрома [29, 30, 50, 51, 98, 101].

За последние годы установлено, что в адгезии лейкоцитов к эндотелию не последнюю роль играет фибриноген, связывающий Mac-1 (моноцит/миелоид-специфический рецептор, находящийся на нейтрофилах) лейкоцитов с ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecules-1) на эндотелиальных клетках. Другая адгезивная молекула лейкоцитов — VLA-4 — образует мост с участком фибронектина (CS-1 — connecting segment-1), расположенным на апикальной поверхности эндотелия [1, 2].



На данной фотографии виден непосредственный контакт лимфоцита и тромбоцитов

Следует особо подчеркнуть, что адгезия активированных лейкоцитов через $\beta_2$-интегрины не требует активации эндотелиальных клеток, на которых всегда находятся в экспрессированном состоянии адгезивные молекулы ICAM-1 и ICAM-2. В то же время под воздействием провоспалительных цитокинов IL-1 и TNFα концентрация ICAM-1 (но не ICAM-2) на эндотелиальных клетках значительно возрастает.

При повреждении тканей и, в частности, эндотелия сосудов наблюдается экзоцитоз гранул, содержащих селектин, как из тромбоцитов, так и из эндотелиоцитов [57]. При этом происходит образование микровезикул, содержащих TF, что способствует появлению тромбина и фибрина с последующим развитием ДВС [24, 25].

В плазме человека и мыши недавно обнаружена растворимая форма P-селектина (sP-sel) [65]. Установлено, что повышенный уровень sP-sel в плазме выявляется при тромботических состояниях, ДВС-синдроме, тромбоцитопенической пурпуре, гепарин-индуцированной тромбоцитопении, а также при диабете, коронаросклерозе, стенокардии, гипертонической болезни и фибрилляции предсердий [55, 78, 97].

Приведенные факты свидетельствуют о том, что селектины обеспечивают взаимосвязь лейкоцитов с эндотелием, что позволяет белым клеткам крови активироваться и образовывать прочный контакт с поверхностью сосуда через $\beta_2$-интегриновый механизм.

Как же осуществляется миграция лейкоцитов через межклеточные соединения эндотелиоцитов в экстрацеллюлярное пространство?

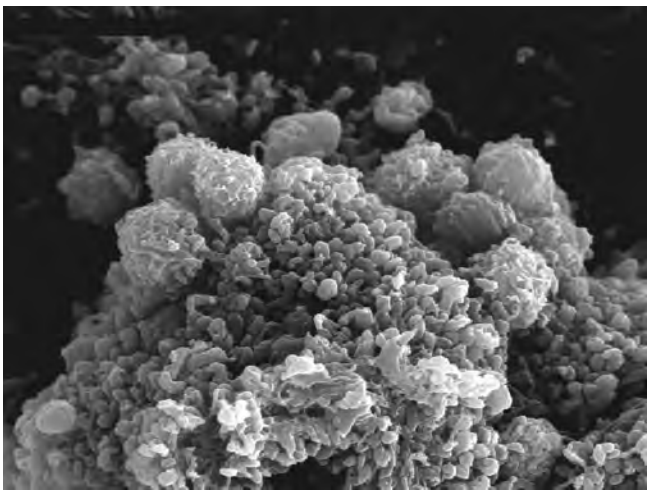
После активации лейкоцитов происходит удаление с их поверхности L-селектина, который переходит через капилляры в клетки капсул почечных клубочков. Элиминация P-селектина с эндотелия осуществляется с помощью быстрого эндоцитоза. Всё это сопровождается уменьшением адгезии лейкоцитов к эндотелию. К указанному сроку доминирующее действие на лейкоциты оказывают хемоаттрактанты, скопившиеся в очаге повреждения и «призывающие» гранулоциты двигаться в его сторону. Миграции лейкоцитов способствует дезорганизация эндотелиальных межклеточных соединений, вызываемая непосредственно протеазами, секретируемыми адгезированными белыми клетками крови. Кроме того, миграция лейкоцитов обеспечивается благодаря их взаимосвязи с кровяными пластинками, адгезированными к эндотелию [16, 38, 46, 47, 106].

Следует отметить, что в ткани отправляются лишь те лейкоциты, которые необходимы для осуществления защитных реакций. Так, при инвазии бактерий в патологический очаг преимущественно устремляются нейтрофилы, а при аллергических заболеваниях — эозинофилы. Если же орган поражают внутриклеточные патогены, в частности, вирусы, то в этом случае защищать его устремляются лимфоциты [26].

При наличии воспалительного процесса наблюдается интенсивное взаимодействие лейкоцитов друг с другом. При этом одни лейкоциты присоединяются к эндотелию, тогда как другие адгезируют к уже прикреплённым клеткам. Всё это значительно усиливает процесс связывания лейкоцитов с эндотелиоцитами. Указанные реакции осуществляются в результате взаимодействия L-селектина на движущихся лейкоцитах по ходу кровотока с лигандами на аналогичных клетках, прикреплённых к эндотелию. Между тем, не только одноимённые, но и разноимённые лейкоциты могут прикрепляться друг к другу. В частности, базофилы и тучные клетки, являющиеся регуляторами микроциркуляции, способны образовывать агрегаты с лимфоцитами [41].

Следует заметить, что адгезия лейкоцитов к эндотелию, осуществляемая через селектины, способствует активации как лейкоцитов, так и эндотелиальных клеток, что сопровождается высвобождением микрочастиц, содержащих TF, и резким усилением процесса свёртывания крови [24, 25, 68, 95].

**Лейкоцитарно-тромбоцитарные взаимодействия.** Известно, что кровяные пластинки не толь-



На данном слайде запечатлен клеточно-тромбоцитарный конгломерат или кластер (от англ. *cluster* — скопление). На поверхности тромбоцитарного агрегата хорошо видны адгезировавшие клетки линии CD 4+ Т-лимфоцитов

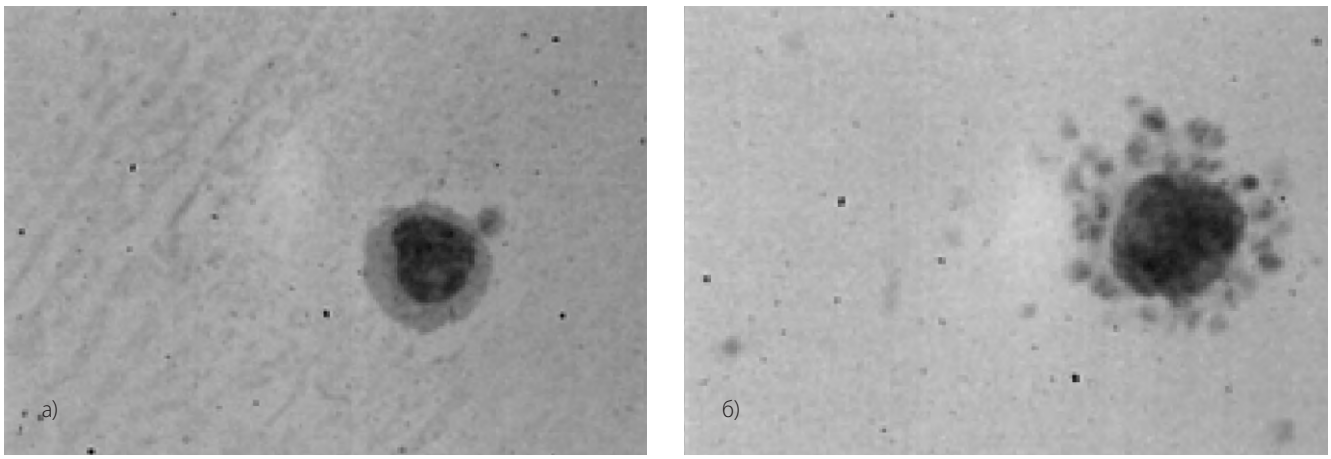
ко являются участниками гемостаза, но и имеют непосредственное отношение к врождённому и адаптивному иммунитету, протеканию воспалительных реакций, регенерации и репарации повреждённых тканей [30, 49, 51, 52]. Эти свойства связаны с наличием значительного числа биологически активных соединений, синтезируемых и секретируемых тромбоцитами, а также с их способностью вступать непосредственно в контакт с эндотелиальными клетками, гранулоцитами, моноцитами, лимфоцитами и эритроцитами.

Взаимодействия между тромбоцитами и лейкоцитами являются важными звеньями механизмов, обеспечивающих миграцию лейкоцитов в зону повреждения и развития там иммунных и репаративных процессов. В настоящее время установлено, что тромбоциты могут адгезировать к нейтрофилам, эозинофилам, моноцитам и лимфоцитам. Вполне возможно, что кровяные пластинки также реагируют с базофилами, о чем свидетельствуют косвенные факты. Известно, что на базофилах находятся адгезивные молекулы, в том числе L-селектин [26, 41, 73]. Однако сведений о том, что такие реакции могут осуществляться в кровотоке, в литературе не имеется.

**Взаимосвязь нейтрофилов и тромбоцитов.** В восьмидесятых годах прошлого века было установлено, что активированные разными лигандами тромбоциты способны прикрепляться к нейтрофилам. Вместе с тем, такими свойствами в нормальных условиях обладает всего лишь 2,5% гранулоцитов, при этом к одному нейтрофилу прилипает от 1 до 4 (в среднем 1,6) тромбоцитов. Но если стимулировать кровяные пластинки АДФ, то их способность адгезировать к нейтрофилам возрастает в несколько раз. Эта реакция осуществляется благодаря взаимодействию Р-селектина, высвобождаемого из α-гранул и экспрессируемого на мембрану тромбоцитов, с L-селектином на клеточной поверхности нейтрофилов. Полинуклеары при контакте с монослоем активированных тромбоцитов в условиях тока жидкости со скоростью сдвига 100–250 $с^{-1}$ образуют мембранные тяжи длиной 5,9 ± 4,1 мкм. С помощью возникших структур нейтрофилы удерживаются на поверхности фиксированных кровяных пластинок [102]. В условиях циркуляции тромбоциты прикрепляются к повреждённому эндотелию, а движущиеся по току крови нейтрофилы совершают «роллинг» по их поверхности. Экспрессия Р-селектина на мембране активированных тромбоцитов является главным фактором их адгезии к нейтрофилам. Однако этот контакт в условиях кровотока не только легко возникает, но и легко распадается [88]. Следовательно, таким образом поддерживается лишь нестабильная адгезия, проявляемая в роллинге нейтрофилов по поверхности клеток, экспрессировавших Р-селектин.

При стимуляции нейтрофилов различными хемокинами «роллинг» в конечном итоге приводит к их прочной связи с мембраной кровяных пластинок. Эта реакция осуществляется благодаря взаимодействию $\beta_2$-интегрина Mac-1 (CD11b/CD18, моноцит/миелоид-специфический рецептор нейтрофилов), экспрессируемого на поверхности лейкоцита, с лигандами тромбоцита [65, 66, 105]. Одним из таких, далеко не единственным, лигандов на мембране кровяных пластинок является адгезивная молекула ICAM-2 [66]. Установлено, что во взаимосвязи активированных тромбоцитов и лейкоцитов принимают участие адгезивная молекула кровяных пластинок CD62 (Р-селектин) и ее корецептор CD15, находящийся на мембране полинуклеаров [91]. Наконец, фибриноген, связываясь с рецептором тромбоцита GP IIb/IIIa (CD41a), образует мост между ним и нейтрофилом [2, 38, 109].

Известно, что активированные тромбоциты выделяют PAF, аденин-нуклеотиды и различные хемокины и фактор активации нейтрофилов-2 (NAF-2). Все эти соединения являются потенциальными агонистами активации нейтрофилов, а некоторые из них участвуют в $\beta_2$-интегрин-зависимом взаимодействии лейкоцитов с поверхнос-




Лимфоцитарно-трамбоцитарная адгезия: а) контроль; б) стимуляция

тью тромбоцитов [110]. Благодаря дублирующим механизмам адгезии обеспечивается надёжная и прочная связь нейтрофилов и тромбоцитов. Для полного её предотвращения необходима блокада не только Р-селектина на кровяных пластинках, но и его лиганда (PSGL) [100], а также Mac-1 на полинуклеарах [73].

Адгезия осуществляется не только между нейтрофилами и тромбоцитами, но и между отдельными полинуклеарами в присутствии отломков кровяных пластинок. Напомним, что тромбоциты при активации способны высвобождать микрочастицы, получившие наименование «тромбоцитарная пыль». Такие частицы несут на своей поверхности различные адгезивные молекулы, включая Р-селектин. Концентрация микрочастиц в плазме крови повышается при многих заболеваниях, увеличивая тем самым способность крови к свёртыванию. Вместе с тем, микрочастицы тромбоцитов в плазме усиливают контактное взаимодействие между нейтрофилами. В условиях тока жидкости данный вид межклеточного контакта вызывает агрегацию лейкоцитов и их прикрепление к адгезивной поверхности. Адгезия микрочастиц тромбоцитов к мембране нейтрофилов осуществляется через Р-селектин и его гликопротеиновый лиганд — PSGL. Таким образом, тромбоцитарная пыль повышает агрегацию нейтрофилов и их скопление на поврежденной сосудистой стенке. При заболеваниях с повышенным содержанием микрочастиц тромбоцитов в плазме, что отмечается при остром и хроническом ДВС, наблюдается усиленное, опосредованное лейкоцитами, повреждение тканей [24, 25, 95].

Какую же роль играет адгезия тромбоцитов к нейтрофилам?

Прежде всего следует отметить, что интенсивность адгезии тромбоцитов к гранулоцитам коррелирует со сдвигами в системе гемостаза и тяжестью сосудистых заболеваний. Не исключено, что эта реакция обусловлена «атеросклеротическим» действием тромбоцитов, секрецией ими вазоконстрикторов и других агентов, способных влиять на экспрессию TF стимулированными эндотелиальными клетками и моноцитами [30, 50, 99, 101]. Следует особо подчеркнуть, что кооперация между тромбоцитами и нейтрофилами регулируется хемокинами, цитокинами, факторами роста и производными радикалов кислорода, вызывающими гиперкоагуляцию и влияющими на репарацию тканей в месте их повреждения [73].

Не подлежит сомнению, что Р-селектин, экспрессируемый на тромбоцитах, изолированно и в комбинации с хемокинами способен вызывать у полинуклеаров различные ответные реакции и, в частности, усиление CD11b/CD18-зависимого фагоцитоза [63]. Более того, стимуляция на нейтрофилах адгезивной молекулы PSGL-1, принимающей участие в прикреплении тромбоцитов к лейкоцитам, индуцирует у последних фосфорилирование тирозина, активацию MAP-киназы и секрецию IL-8, что значительно повышает хемотаксис, хемокинез и фагоцитарную активность нейтрофилов [58, 63].

Особо важную роль играет адгезия тромбоцитов к нейтрофилам в очаге воспаления. Адгезированные к травмированной сосудистой стенке активированные тромбоциты образуют связующий мост с лейкоцитами и таким образом привлекают их в зону повреждения, где они выполняют свои наиважнейшие функции. В свою очередь, нейтрофилы способны доставлять тромбоциты в очаг воспаления, где происходит реакция высвобождения кровяных пластинок [75].

Известно, что в α-гранулах тромбоцитов содержатся фактор Р4, β-тромбомодулин (β-Tm), фактор, регулирующий активацию Т-клеток — RANTES (regulation upon activation normal T-cell expressed and presumbly expressed), макрофагальный воспалительный пептид-1α (MIP-1α, macrophage inflammatory protein-1α) [80, 81]. Фактор Р4 является хемоаттрактантом для нейтрофилов, моноцитов и фибробластов. Он индуцирует высвобождение гистамина базофилами, а также стимулирует адгезию эозинофилов. Посредством Р4 усиливается адгезия нейтрофилов к нестимулированному эндотелию и высвобождение содержимого вторичных гранул [67]. В то же время белок β-Tm способствует ингибиции деятельности нейтрофилов [59]. Представитель класса хемокинов RANTES индуцирует высвобождение гистамина базофилами и секрецию катионных белков эозинофилами [84]. Кроме того, RANTES содействует выходу моноцитов из общей циркуляции и их стойкой адгезии к активированному эндотелию. MIP-1α, как и RANTES, влияет на высвобождение гистамина базофилами и является хемоаттрактантом для лимфоцитов CD8+ [73]. В дополнение, MIP-1α и RANTES оказывают непосредственное влияние на кровяные пластинки, повышая их агрегацию и ускоряя высвобождение содержимого гранул [81], что приводит к развитию гиперкоагуляции.

Тромбоцитарные α-гранулы содержат значительную концентрацию IgG, IgM, IgA и IgE, которые способны выделяться в окружающую среду при стимуляции кровяных пластинок [29, 30, 52, 110].

В тромбоцитах находится фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF — vascular endothelial growth factor), высвобождаемый в процессе их агрегации, который стимулирует выход белков плазмы за пределы сосудистого русла и тем самым вызывает отек [90]. Более того, VEGF поддерживает образование раневой жидкости и инициирует ангиогенез в стадии заживления раны. Тромбоцитарный фактор роста — PDGF (platelet derived growth factor) является хемоаттрактантом для нейтрофилов и моноцитов и контролирует пролиферацию фибробластов и гладких мышечных клеток.

Трансформирующий фактор роста β (TGF-β — transforming growth factor β) влияет на заживление ран, начиная с ранних этапов воспаления и заканчивая восстановлением экстрацеллюлярного матрикса. TGF-β усиливает хемотаксис и активацию нейтрофилов и моноцитов, а на более поздних стадиях угнетает воспалительную реакцию. Ростковый фактор фибробластов (FGF — fibroblast growth factor) усиливает хемотаксис нейтрофилов, стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток и совместно с ангиопоэтином и VEGF обеспечивает ангиогенез. Ангиопоэтин высвобождается стимулированными тромбоцитами и стабилизирует пролиферацию эндотелиальных клеток [89]. Эпидермальный фактор роста (EGF — epidermal growth factor) участвует в развитии фибробластов и эпителиальных клеток в процессе формирования грануляционной ткани.

Представленные факты говорят о том, что тромбоциты посредством высвобождения содержимого α-гранул выполняют центральную регуляторную роль на всех стадиях воспаления и последующего заживлении раневой поверхности.

В то же время медиаторы, секретируемые из плотных гранул, ограничивают начальную фазу воспаления. Так, АДФ увеличивает агонист-индуцированную кислородную реакцию в нейтрофилах, а серотонин повышает сосудистую проницаемость. Гистамин, участвующий в регуляции проницаемости эндотелия, также способен увеличивать продукцию супероксид-ионов макрофагами.

Стимулированные тромбоциты синтезируют и секретируют эйкозаноиды, являющиеся продуктами метаболизма арахидоновой кислоты и образуемые при участии циклоогсигеназы. К ним относятся вазоконстрикторы $TxA_2$ и $PgF_{2\alpha}$ и вазодилятатор $PgE_2$, одновременно являющийся модулятором боли. 12-гидроксиэйкозатриеновая кислота (12-HETE) служит хемоаттрактантом для эозинофилов. Кроме того, кровяные пластинки при стимуляции могут синтезировать пептидные медиаторы и, в частности, провоспалительный цитокин IL-1β [4, 6, 26, 52, 72, 82].

В настоящее время невозможно ответить на вопрос, в какой последовательности происходит выделение различных биологически активных соединений при активации тромбоцитов и их контакте с нейтрофилами. В то же время не вызывает сомнений, что эти реакции осуществляются в организме как в нормальных условиях, так и при патологии.

**Взаимосвязь эозинофилов с тромбоцитами.** Недавно установлено, что тромбоциты способны вступать в контакт с эозинофилами [77]. Этой способностью обладают приблизительно 14% эо-

зинофилов. При внесении тромбина количество эозинофилов, присоединяющих к себе тромбоциты, возрастает до 37%. Моноклональные антитела против Р-селектина практически полностью предотвращают тромбин-стимулированное образование агрегатов между эозинофилами и кровяными пластинками. Предполагается, что данное взаимодействие может играть определенную роль в патогенезе астмы и других атопических заболеваний.

**Взаимосвязь моноцитов с тромбоцитами.** Тромбоциты способны взаимодействовать с моноцитами. Более того, эта реакция осуществляется интенсивнее, чем с полиморфоядерными лейкоцитами. Установлено, что способностью присоединять кровяные пластинки в нормальных условиях обладают 4,1% всех моноцитов. При этом один моноцит в среднем может адгезировать 2–3 тромбоцита. В то же время моноцитов в кровотоке в десять раз меньше, чем нейтрофилов, а потому они присоединяют к себе сравнительно небольшое число тромбоцитов. Взаимодействие между мононуклеарами и кровяными пластинками осуществляется посредством молекулы Р-селектина [69].

Адгезия моноцитов к поверхности эндотелия может поддерживаться моноцит-моноцитарным взаимодействием, которое проявляется в образовании клеточных агрегатов на поверхностном слое сосуда [73]. Такие структуры получили название кластеров. Кровяные пластинки, покрывая поврежденные участки сосудов, создают тем самым дополнительную адгезивную поверхность для других тромбоцитов, а также для моноцитов. При этом образуются моноцитарно-тромбоцитарные комплексы, которые усиливают кластерообразование. Указанная реакция в основном осуществляется посредством Р-селектина и PSGL-1 [64]. При этом стимулированные моноциты усиленно экспрессируют тканевой фактор, что сопровождается гиперкоагуляцией [62, 96, 111].

Взаимодействие между тромбоцитами и моноцитами может служить ярким примером тесной связи между воспалением и тромбозом при развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Деструкция поверхности атеросклеротической бляшки вызывает активацию иммунного ответа, а экспрессия тканевого фактора (TF) инициирует свертывание крови по внешнему пути. Интенсивность появления TF как на моноцитах, так и на поверхности эндотелиальных клеток регулируется провоспалительными цитокинами IL-1, IL-6 и TNFα [94, 99, 104]. Кроме того, TF способен взаимодействовать с Р-селектином, увеличивая тем самым скорость образования фибрина и его депозицию. Р-селектин на поверхности кровяных пластинок индуцирует экспрессию TF у моноцитов, усиливает ими секрецию цитокинов и увеличивает концентрацию молекул CD11b/CD18, стимулируя тем самым участие этих клеток в фагоцитозе [94].

Необходимо отметить, что при адгезии тромбоцитов к моноцитам происходит реакция высвобождения кровяных пластинок, что приводит к таким же последствиям, как и при взаимосвязи тромбоцит — нейтрофил.

**Взаимосвязь лимфоцитов с тромбоцитами.** В нашей лаборатории установлено, что лимфоциты способны образовывать агрегаты с тромбоцитами — лимфоцитарно-тромбоцитарные агрегаты, или ЛТА. В общем пуле лимфоцитов у здоровых людей обнаружено в среднем 14±1% ЛТА. Оказалось, что с кровяными пластинками агрегаты образуют Т-лимфоциты, несущие маркеры CD3+ и CD4+ (Т-хелперы, Th), а также клетки CD16+ (NK-лимфоциты) [16, 46, 47].

После инкубации лимфоцитов с IL-2 число ЛТА повышалось более чем в 4 раза. Предварительная инкубация лимфоцитов с моноклональными Ат против IL-2 полностью устраняет способность образовывать ЛТА для NK-лимфоцитов и значительно тормозит эту функцию у Th. Следовательно, IL-2 является индуктором взаимодействия тромбоцитов и лимфоцитов с маркерами CD4+ и CD16+ [16, 19, 114, 115].

Инкубация цельной крови здоровых людей с IL-1β в 2,5 раза повышает число ЛТА, тогда как IL-8 и TNFα не изменяют способности лимфоцитов осуществлять взаимосвязь с кровяными пластинками [15,114]. Особенно резко повышает адгезию тромбоцитов к лимфоцитам в условиях тока жидкости на экстрацеллюлярном матриксе IL-16 [47].

В отличие от IL-1β, IL-2 и IL-16, противовоспалительные цитокины — IL-4, IL-10, а также IfNγ существенно ингибируют лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию [17].

В основе взаимодействия лимфоцитов и тромбоцитов лежат иные механизмы адгезии, чем к коллагену, фактору фон Виллебранда (vWF) и фибриногену. Так, блокада антителами GP IIb/IIIa не нарушает образование ЛТА. Предварительная инкубация лимфоцитов с моноклональными антителами (МкАт) против ICAM-1 практически полностью устраняет способность этих клеток

вступать в контакт с тромбоцитами [47, 107, 108]. Следовательно, клеточными поверхностными молекулами, участвующими в феномене ЛТА, являются ICAM-1, экспрессируемые субпопуляциями лимфоцитов, несущих маркеры CD3+ и CD4+. Взаимодействие этого лиганда способно усиливать экспрессию молекул CD4+ и CD16+ и тем самым повышать чувствительность Th к молекуле VLA-4, а NK-клеток — к VLA-5 и к фибронектину [108].

В то же время лигандом лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии на экстрацеллюлярном матриксе выступают не только молекулы ICAM-1. Механизм ЛТА включает в себя образование интегриновых и неинтегриновых мостов, таких как $\alpha_{IIb}/\beta_3$- и $\beta_1$-связанные интегрины, Р-селектин — PSGL и CD40 — CD40L [47,108].

Активация тромбоцитов также способствует усилению феномена ЛТА. Наиболее выражено повышают ЛТА коллаген и АДФ. Другие агонисты (PAF, адреналин, арахидоновая кислота) не оказывают существенного влияния на способность тромбоцитов прилипать к лимфоцитам [47].

ЛТА является чрезвычайно объективным тестом, характеризующим как состояние иммунитета, так и гемостаза. При различных патологических процессах, в том числе сопровождающихся развитием вторичных иммунодефицитов и хронического ДВС, сдвиги ЛТА протекают в 2 фазы. Вначале число ЛТА увеличивается (иногда в 2–3 раза), а по мере развития заболевания резко снижается. Такая динамика ЛТА отмечается при инфекционных и воспалительных заболеваниях, сахарном диабете и других [34, 112]. По всей видимости, это связано с уходом коагрегатов в ткани. В частности, при перитонитах в лимфе можно обнаружить значительное число лимфоцитов, облепленных со всех сторон тромбоцитами. Следует отметить, что исследование ЛТА зачастую не только позволяет прогнозировать течение патологического процесса, но и своевременно отменять иммуномодулирующие препараты [112].

Для чего же требуется взаимодействие тромбоцитов и лимфоцитов?

Известно, что в нормальных условиях в общем кровотоке лимфоциты находятся в спокойном состоянии, и на их поверхности экспрессируется лишь небольшое число молекул адгезии, необходимых для выхода этих клеток за пределы сосудистого русла в области венул с высоким эндотелием (адрессинов). Следовательно, интактные лимфоциты в физиологических условиях обладают низкой адгезивной способностью. Кроме того, клетки постоянно испытывают влияние напряжения сдвига и не могут адгезировать к участку повреждения в крупных сосудах.

При повреждении тканей и сосудистой стенки нарушается целостность эндотелия и тем самым затрудняется экспрессия большинства молекул адгезии, в результате чего в зоне травмы страдает кооперация и миграция клеток и значительно расширяются функции тромбоцитов. В частности, благодаря ЛТА лимфоциты, контактирующие с кровяными пластинками, адгезированными к субэндотелию, могут вступать во взаимодействие с коллагеновыми волокнами. Более того, кровяные пластинки, адгезированные на коллагене, снижают реакцию лимфоцитов на эти волокна как на Аг, и тем самым проявляют супрессивные свойства. Одновременно тромбоциты отчасти компенсируют недостающую антигенпрезентирующую функцию, утерянную в связи с повреждением эндотелия. При этом контакт лимфоцитов с кровяными пластинками усиливается за счёт высвобождающегося из тромбоцитов IL-1, стимулирующего функцию $Th_1$. Под воздействием IL-1 индуцируется секреция IL-2, стимулирующего $Th_2$ и NK-клетки. При этом IL-2 является специфическим индуктором экспрессии ICAM-1, рецептор к которой располагается на мембране лимфоцита [20, 44, 45].

Известно, что лимфоциты не содержат актомиозинового комплекса и не способны самостоятельно проходить через повреждённую сосудистую стенку в ткани, где они выполняют свою основную функцию — участие в клеточном и гуморальном иммунитете. Перейти в очаг повреждения им помогают кровяные пластинки, содержащие весь комплекс сократительных белков и способные самостоятельно передвигаться и «тащить» за собой лимфоциты в зону распространения патологического процесса.

Следовательно, активированные лимфоциты усиленно адгезируют тромбоциты и благодаря ретракции последних продвигаются далее через поврежденную стенку сосудов вглубь травмированного участка. При этом кровяные пластинки влияют на трофику и репарацию тканей, секретируя в окружающую среду ростковые факторы.

Не подлежит сомнению, что гемостатические реакции развиваются значительно быстрее (секунды и минуты), чем иммунные (дни), и тем самым должны являться инициирующими в очаге

повреждения. В первую очередь на обнаженные коллагеновые волокна прилипают тромбоциты с участием адгезивных молекул, общих с лейкоцитами, обеспечивая первичный гемостаз и запуская проферментно-ферментный каскад свертывания крови. При этом из тромбоцитов высвобождаются соединения, усиливающие гемостаз и активирующие фибринолиз [52].

Затухание воспалительных реакций связано с повышением в патологическом очаге и крови противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10, продуцируемых $Th_2$. Увеличение уровня IL-4 и IL-10 сопровождается уменьшением ЛТА и, следовательно, прекращением миграции иммуноцитов в очаг повреждения. В свою очередь IL-4 и IL-10 тормозят деятельность $Th_1$, являющихся продуцентами IL-2. Их действие позволяет регулировать, а в финале и разорвать миграционный поток лимфоцитов в месте развития воспалительной реакции. Одновременно с этим IL-4 и IL-10, замедляя свёртываемость крови и стимулируя фибринолиз, устраняют гиперкоагуляцию [9, 12–15, 113].

Следует отметить, что феномен взаимосвязи лимфоцитов и тромбоцитов открыт и детально исследован профессором Ю.А. Витковским на кафедре нормальной физиологии Читинской медицинской академии. Вот почему реакцию ЛТА мы (Кузник Б.И., Солпов А.В.) рекомендуем назвать **феноменом Витковского.**

**Роль цитокинов в развитии ДВС-синдрома.** Известно, что цитокины стимулируют деятельность макрофагов, Т-хелперов 1 и 2 клонов, В-лимфоцитов и NK-клеток, выполняют функцию хемокинов, необходимы для развития базофилов и эозинофилов, а также для перехода В-лимфоцитов в антителопродуценты. Более того, цитокины объединяют «хозяев» (лимфоцитов) со «слугами» (другие виды лейкоцитов, антигенпрезентирующие клетки) в единую семью, делающую одно общее дело — спасение организма в случае внедрения чужеродных, опасных для жизни агентов [20, 29, 37, 42–45, 86, 87]. Но цитокины являются и основными гуморальными регуляторами сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, свёртывания крови и фибринолиза [3, 9–14, 71, 74, 85, 86, 112]. При самых различных заболеваниях воспалительной и инфекционной природы, травмах, развитии злокачественных новообразований и других в первую очередь всегда повышается содержание в крови провоспалительных цитокинов — IL-1α и β, IL-6, Il-8, IL-13, IL-18, TNFα и других [20, 29, 33, 44, 45, 73]. Все они не только принимают участие в иммунном ответе, но и способствуют усилению адгезии и агрегации тромбоцитов за счет образования $ТхА_2$ тромбоцитами и повышения экспрессии vWF на эндотелии сосудистой стенки. Провоспалительные цитокины увеличивают синтез и секрецию TF эндотелиоцитами и макрофагами и одновременно уменьшают концентрацию тромбомодулина, препятствуя тем самым активации протеина С. Более того, под воздействием провоспалительных цитокинов снижается выброс TAP и увеличивается секреция TAPI и TAFI. Наконец, IL-1, IL-6, TNFα и другие стимулируют гепатоциты, что приводит к увеличению концентрации белков острой фазы воспаления — БОФ [3, 8, 9, 37, 38, 40, 43, 54, 56, 60, 85, 103].

Активированные Аг CD4+-лимфоциты мигрируют из лимфоузлов и через лимфу попадают в кровь. Среди активированных Т-лимфоцитов, как известно, преобладают $Th_1$. Их функция главным образом сводится к продукции IL-2, IL-12 и IFNγ, являющихся сильнейшими активаторами макрофагов. Между тем, IL-2 и IL-12 служат мощными стимуляторами ЦТЛ и NK-лимфоцитов, осуществляющих контроль над специфической (ЦТЛ) и неспецифической (NK-клетки) гибелью чужеродных клеток и клеточным иммунитетом. Разрушение тканей всегда сопровождается появлением отломков клеточных мембран, выполняющих функцию частичного или полного тромбопластина, что сопровождается развитием гиперкоагуляции [4–7, 20, 21, 28]. Более того, IL-2 стимулирует экспрессию и секрецию TF и способствует освобождению TAPI и TAFI, что резко ускоряет свёртывание крови и тормозит фибринолиз [103].

Вместе с тем, до последнего времени, как нам кажется, недоучитывается роль лейкоцитов в расстройстве микроциркуляции при развитии ДВС-синдрома.

Известно, что лейкоциты по своим размерам не только больше капилляра, но и обладают жесткой структурой, благодаря чему в меньшей мере, чем эритроциты и тромбоциты, способны изменять свою форму. Вот почему скорость вхождения лейкоцитов в капилляр в 2–3 раза превышает аналогичный процесс для эритроцитов. Но разные лейкоциты имеют неодинаковый размер, что создаёт условия для неравномерного движения крови в артериолах, капиллярах и венулах. В физиологических условиях неравномерность движения крови

не сказывается в целом на процессе её перемещения по сосудам. В то же время уже при сравнительно невысоком лейкоцитозе (11–14×$10^9$/литр) скорость продвижения белых клеток крови резко замедляется, что вызывает также уменьшение скорости движения эритроцитов, вплоть до кратковременной их приостановки. Можно себе легко представить, какие нарушения в циркуляции возникают при лейкозах, когда число белых кровяных телец резко возрастает! Особенно опасны заболевания, сопровождающиеся выраженной анемией, ишемией, гипоксемией, а, следовательно, развитием ДВС. При указанных состояниях наблюдается усиленное склеивание лейкоцитов между собой и их адгезия к эндотелию вплоть до полной закупорки капилляров и мелких вен, что может привести не только к инсульту и инфаркту миокарда, но и к смерти больного [27].

Но основное назначение лейкоцитов заключается в осуществлении защитных функций непосредственно в очаге повреждения, куда они должны поступить из циркуляции. Одним из свойств лейкоцитов (нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов и эозинофилов) является способность адгезировать на своей поверхности кровяные пластинки, благодаря чему их общий объём возрастает, что еще больше затрудняет их прохождение через мелкие сосуды и особенно капилляры и венулы. Число таких агрегатов может повышаться в гиперкоагуляционную фазу острого ДВС, а также при хроническом ДВС [34]. При этом одновременно возрастает активность адгезивных молекул, образуются кластеры, состоящие из лейкоцитов и тромбоцитов, что способствует их застреванию в капиллярах, артериолах и венулах и, следовательно, к усилению блокады микроциркуляторного русла [27].

Не вызывает сомнения, что выделение тканевого фактора, являющегося мощным триггером внутрисосудистого свёртывания крови, происходит наиболее интенсивно в месте возникновения патологического очага, где наблюдается разрушение тканей. Мы хотим напомнить, что провоспалительные цитокины оказывают влияние на иммунокомпетентные клетки и макрофаги преимущественно местно. При этом должна происходить секреция тканевого фактора и других прокоагулянтов макрофагами сначала в тканевую жидкость, затем в лимфу и, наконец, в кровь [31, 49, 50, 101]. Но и тканевая жидкость, и лимфа содержат все без исключения факторы свёртывания крови. Наши наблюдения [26–28], а также исследования Ю.М. Левина [35, 36] свидетельствуют о том, что при ДВС-синдроме наблюдается не только свёртывание крови, но и лимфы. Более того, нарушение циркуляции лимфы при развитии ДВС при многих заболеваниях должно предшествовать внутрисосудистому свёртыванию крови [30, 34, 39].

Все приведенные факты объясняют, почему в конечном итоге при самых различных заболеваниях развивается гиперкоагуляция и торможение фибринолиза, нередко заканчивающиеся возникновением ДВС-синдрома.

В противоположность провоспалительным, противовоспалительные цитокины IL-4 IL-10 ингибируют сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, замедляют свёртывание крови и усиливают фибринолиз [12–14, 18, 23, 47, 113]. Более того, IL-4, совместно с TGFβ, супрессирует функцию Th1 и тем самым прекращает действие IL-2, IL-12 и других цитокинов на ЦТЛ и NK-клетки, а также способствует уменьшению выработки провоспалительных цитокинов [45, 46], что приводит к ликвидации ДВС-синдрома [13, 14, 23, 113].

Наконец, нам хочется обратить внимание на новые направления лечения ДВС и тромбоэмболических осложнений. За последние годы в эксперименте и клинике показано, что инфузия анти-P-селектиновых антител, рекомбинантного иммуноглобулина PSGL-1, как и низкомолекулярных ингибиторов связывания P-sel с PSGL-1, приводит к хорошему терапевтическому эффекту при артериальных тромбозах и тромбозах глубоких вен, тромботическом гломерулонефрите, инсульте и других тромботических заболеваний [61, 74, 92, 93, 97]. Более того, ингибиторы селектинов способствуют тромболизису и предупреждают развитие окклюзии сосудов. Терапия с использованием рекомбинантного иммуноглобулина, связывающего PSGL-1, уменьшает образование микровезикул, несущих TF, и тем самым ограничивает внутрисосудистое свёртывание крови [75, 83, 91, 92].

## ЛИТЕРАТУРА


1. *Алексеев Н.А. Клинические аспекты лейкопений, нейтропений и функциональных нарушений нейтрофилов. — Санкт-Петербург: Фолиант, 2002. — 415 с.*
2. *Алексеев Н.А. Геморрагические диатезы и тромбофилии. — Санкт-Петербург: Гиппократ, 2005. — 608 с.*
3. *Андреенко Г.В., Ашмарин И.П., Карбасова М.А. Влияние интерлейкина 1 на состояние фибринолитической ак-*

тивности крови // Физиологический журнал СССР. — 1989. — № 2. — С. 195-199.
4. Балуда В.П., Балуда М.В., Деянов И.И. Физиология системы гемостаза. — М., 1995. — 245 с.
5. Балуда В.П., Балуда М.В., Гольдберг А.П. и соавт. Претромботическое состояние. Тромбоз и его профилактика. — Москва-Амстердам: Зеркало М. — 295 с.
6. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. — М.: Медицина, 1988. — 528 с.
7. Баркаган З.С., Момот А.П. Современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии ДВС-синдрома // Вестник гематол. — 2005. — № 2. — С. 5-14.
8. Бриль Д.Е. Влияние ронколейкина на иммунитет и гемостаз в норме и при хроническом простатите: Автореф. дисс... канд. мед. наук. — Чита, 2001. — 21 с.
9. Витковский Ю.А. Цитокины в регуляции системы гемостаза: Автореф. дисс... докт. мед. наук. — Чита, 1997. — 32 с.
10. Витковский Ю.А., Кузник Б.И. Влияние интерлейкина-1 на способность лимфоцитов выделять факторы, влияющие на адгезию и агрегацию тромбоцитов, свертывание крови и фибринолиз // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. — 2002. — Т. 88, № 4. — С. 468-475.
11. Витковский Ю.А., Кузник Б.И. Влияние свертывания крови и фибринолиза на содержание субпопуляций лимфоцитов, цитокинов и иммуноглобулинов // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2001. — № 4. — С. 21-23.
12. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Еделев Д.А., Солпов А.В. Блокировка интерлейкинов 4 и 10 изменяет гемостатические свойства лимфоцитов // Иммунология. — 1999. — № 5. — С. 20-23.
13. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Еделев Д.А., Солпов А.В. Влияние интерлейкинов 4 и 10 на систему гемостаза in vitro // Иммунология. — 2001. — № 1. — С. 43-45.
14. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Изменение состояния системы гемостаза при нейтрализации интерлейкинов 4 и 10 // Цитомедины, цитокины и антигены главного комплекса гистосовместимости (HLA). Сборник рабочих трудов. Выпуск 1. — Чита, 1998. — С. 41-42.
15. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Опосредованное Т- и В- лимфоцитами действие интерлейкинов на систему гемостаза // Цитомедины, цитокины и антигены главного комплекса гистосовместимости (HLA). Сборник рабочих трудов. Выпуск 1. — Чита, 1998. — С. 42-43.
16. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Феномен лимфоцитарно-тромбоцитарного розеткообразования // Иммунология. — 1999. — № 4. — С. 35-37.
17. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Влияние цитокинов на лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию // Медицинская иммунология. — 2002. — Т. 4, № 2. — С. 135-136.
18. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В., Еделев Д.А. Блокировка интерлейкинов 4 и 10 изменяет гемостатические свойства лимфоцитов // Иммунология. — 1999. — № 5. — С. 20-23.
19. Витковский Ю.А., Солпов А.В. Влияние интерлейкина-2 на бластную трансформацию лимфоцитов in vitro // Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. Сборник научно-практических трудов. Выпуск 2. — Чита, 1998. — С.134-135.
20. Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства. — Киев: Наукова думка, 1998. — 315 с.
21. Граник В.Г., Григорьев Н.Б. Оксид азота (NO). — М.: Вузовская книга, 2004. — 360 с.
22. Дериан С.К., Демиано Б.П., Д'Андре М.Р., Андраде-Гордон П. Регуляция тромбином клеточных функций через рецепторы, расщепляемые протеиназами: применение для терапии // Биохимия. — 2002. — Т. 67, вып. 1. — С. 66-77.
23. Еделев Д.А., Витковский Ю.А., Кузник Б.И. Влияние интерлейкинов 4 и 10 на свертывание крови и фибринолиз // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2002. — № 3. — С. 33-34.
24. Зубаиров Д.А. Молекулярные основы свёртывания крови и тромбообразования. — Казань, 2000. — 368 с.
25. Зубаирова Л.Д., Зубаиров Д.А. Роль клеточных микровезикул в свёртывании крови // Забайкальский медицинский вестник. — 2004. — № 4. — С. 39-43.
26. Зубова С.Г., Акулов В.Б. Роль молекул адгезии в процессе распознавания чужеродных и трансформированных клеток макрофагами млекопитающих // Успехи совр. биол. — 2001. — № 1. — С. 59-66.
27. Иванов К.П. Физиологические проблемы биологической эволюции. «Ошибки» в развитии физиологических функций // Успехи физиол. наук. — 2005. — № 1. — С.85-96.
28. Карпов Н.А., Ребров А.П. Эндотелиальная дисфункция и её клиническое значение у больных хронической деструктивной болезнью лёгких // Клин. мед. — 2005. — № 9. — С. 10-16.
29. Кузник Б.И. Физиология и патология системы крови. — М.: Вузовская книга, 2004. — 286 с.
30. Кузник Б.И., Васильев В.Н., Цыбиков Н.Н. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма. — М.: Медицина, 1989. — 320 с.
31. Кузник Б.И., Витковский Ю.А., Малежик Л.П. и соавт. Кровь, лимфа, тканевая жидкость, клетка — основные компоненты ДВС-синдрома // Матер. междунар. симпозиума «Молекулярные механизмы регуляции функции клетки». — Тюмень, 2005. — С. 246-249.

32. Кузник Б.И., Скипетров В.П. Форменные элементы крови, сосудистая стенка, гемостаз и тромбоз. — М.: Медицина, 1974. — 320 с.
33. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Морозов В.Г., Витковский Ю.А. и соавт. Пептидные биорегуляторы. Применение в хирургии, травматологии, стоматологии и онкологии. — М.: Вузовская книга, 2004. — 400 с.
34. Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н., Витковский Ю.А. Единая клеточно-гуморальная система защиты организма // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2005. — № 2. — С. 3-16.
35. Левин Ю.М. Эндоэкологическая медицина. — М., 2000. — 343 с.
36. Левин Ю.М. Основы общеклинической лимфологии и эндоэкологии. — М., 2003. — 366 с.
37. Лысикова М., Вальд М., Масиновски З. Механизмы воспалительной реакции и воздействие на них с помощью протеолитических энзимов // Цитокины и воспаление. — 2004. — № 3. — С. 48-52.
38. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилические состояния в акушерской практике. — М., 2001. — 704 с.
39. Малежик Л.П. Клеточные механизмы регуляции системы гемостаза: Автореф... докт. мед. наук. — Л., 1985. — 32 с.
40. Назаров П.Г. Реактанты острой фазы. — Санкт-Петербург: Наука, 2001. — 424 с.
41. Проценко В.А., Шпак С.И., Доценко С.М. Тканевые базофилы и базофильные гранулоциты крови. — М.: Медицина, 1987. — 128 с.
42. Пустошилова Н.М., Путинцева Н.И., Романов В.П. и соавт. Фактор некроза опухолей и его рецепторы // Успехи соврем. биол. — 2004. — Т. 124, № 2. — С. 169-184.
43. Самсонова Н.Н., Самуилова Д.Ш. Взаимообусловленность изменений системы гемостаза и воспалительной реакции // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2002. — № 1. — С. 8-12.
44. Симбирцев А.С. Роль цитокинов в регуляции физиологических функций иммунной системы // Физиология и патология иммунной системы. — 2004. — № 10. — С. 3-9.
45. Симбирцев А.С. Цитокины — новая система защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. — 2002. — № 3. — С. 9-17.
46. Солпов А.В. Влияние цитокинов на лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию // Тромбоз, гемостаз, реология. — 2002. — № 1. — С. 34-36.
47. Солпов А.В. Механизмы лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии: Автореферат дисс... канд. мед. наук. — 2005. — 24 с.
48. Струкова С.М., Ткачук В.А. Протеиназы системы свёртывания крови и фибринолиза как клеточные регуляторы // Биохимия. — 2002. — Т. 67, вып. 1. — С. 3-5.
49. Цыбиков Н.Н. Материалы по взаимосвязи иммуногенеза и гемостаза в эксперименте: Автореферат дисс... докт. мед. наук. — Л., 1984. — 20 с.
50. Цыбиков Н.Н. Мононуклеарные фагоциты — связующее звено между иммуногенезом, гемостазом и фибринолизом // Успехи физиол. наук. — 1983. — № 4. — С. 114-123.
51. Цыбиков Н.Н., Соколов И.М. Фактор, активирующий тромбоциты — новое звено сопряжения между иммунитетом и гемостазом // Успехи современной биологии. – 1985. — № 2. — С. 413-419.
52. Шитикова А.С. Тромбоцитарный гемостаз. — Санкт-Петербург, 2000. — 224 с.
53. Юхно Т.Р. Влияние интерлейкинов 1 и 2 на систему гемостаза: Автореф. дисс... канд. мед. наук. — Чита, 1999. — 22 с.
54. Юхно Т.Р., Бриль Д.Е., Еделев Д.А. Влияние интерлейкинов 1, 2 и 8 на свертывание крови и фибринолиз // Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии: Сборник научно-практических трудов. Выпуск 2. — Чита, 1998. — С. 140-142.
55. Andre P., Hartwell D., Hrachovinova J. et al. Pro-coagulant state resulting from high levels of soluble P-selectin in blood // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2000. — № 97. — P. 13835-13840.
56. Bardak Y., Aridogan B.C. The demonstration of serum interleukin 6-8, tumor necrosis factor-alpha, complement, and immunoglobulin levels in Behcet's disease with ocular involvement // Ocul. Immunol. Inflamm. — 2004. — Vol. 12, № 1. — P. 53-58.
57. Basse F., Gaffet P., Bienvenue A. Correlation between inhibition of cytoskeleton proteolysis and anti-vesiculation effect of calpeptin during A23187-induced activation of human platelets: are vesicles shed by filopod fragmentation? // Biochim. Biophys. Acta. — 1994. — Vol. 1190. — P. 217-224.
58. Blanks J.E., Moll T., Eytner R., Vestweber D. Stimulation of P-selectine glycoprotein ligand-1 on mouse neutrophils activates β2-integrin mediated cell attachment to ICAM-1 // Eur. J. Immunol. — 1998. — Vol. 28. — P. 433-443.
59. Brandt E., Ludwig A., Petersen F., Flad H.D. Platelet-derived CXC chemokines: old players in new games // Immunol. — 2000. — Vol. 17. — P. 204-216.
60. Brodsky S.V., Malinowski K., Golightly M. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 promotes formation of endothelial microparticles with procoagulant potential // Circulation. — 2002. — Vol. 106. — P. 2372-2378.
61. Cambien B., Wagner D.D. A new role in hemostasis for the adhesion receptor P-selectin // Trends Mol. Med. — 2004. — № 10. — P. 179-186.
62. Celi A., Pellegrini G., Lorenzet R. et al. P-selectin induces the expression of tissue factor on monocytes // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1994. — № 91. — P. 8767-8771.

63. Cooper D., Butcher C.M., Berndt M.C., Vadas M.A. P-selectin interacts with a β2-integrin to enhance phagocytosis // J. Immunol. — 1994. — Vol. 153. — P. 3199-3209.
64. Costa Martins da, Berk N., Ulfman L.H. et al. Platelet-monocyte complexes support monocytes adhesion to endothelium by enhancing secondary tethering and cluster formation // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2004. — Vol. 24. — P. 193-199.
65. Diacovo T.G., de Fougerolles A.R., Bainton D.F., Springer T.A. A functional integrin ligand on the surface of platelets: intercellular adhesion molecule-2 // J. Clin. Invest. — 1994. — Vol. 94. — P. 1243-1251.
66. Diacovo T.G., Puri K.D., Warnock R.A. et al. Platelet-mediated lymphocyte delivery to high endothelial venules // Science. — 1996. — Vol. 273. –P. 252-255.
67. Dudek A., Nesmelova I., Majo K. Platelet factor 4 promotes adhesion of hematopoietic progenitor cells and binds IL-8 // Blood. — 2003. — Vol. 101. — P. 4687-4692.
68. Hack C.E. Derangements of coagulation end fibrinolysis in infectious diseases // Contributions to microbiology. — 2003. — Vol. 10. — P. 19-37.
69. Hagberg I.A., Lyberg T. Evaluation of circulating platelet-leukocyte conjugates: a sensitive flow cytometric assay well suited for clinical studies // Platelets. — 2000. — Vol. 1. — P. 151-160.
70. Harian J.M. Leukocyte — endothelial interactions // Blood. — 1985. — Vol. 65. — P. 513-525.
71. Hartwell D.W., Mayadas T.N., Berger G. et al. Role of P-selectin cytoplasmic domain in granular targeting in vivo and in early inflammatory responses // Cell Biol. — 1998. — № 143. — P. 1129-1141.
72. Herd C.M., Page C.P. Pulmonary immune cells in health and disease: platelets // Eur. Respir. J. — 1994. — Vol. 7. — P. 1145-1160.
73. Hoffman G.S., Weyand C.M. Inflammatory diseases of blod vesels / Marsel Dekker, inc.: New-York, 2002. — 815 p.
74. Hrachovinova I., Cambien B., Hfezi-Moghadam A. et al. Interaction of P-selectin and PSGL-I generates microparticles that correct Hemostasis in a mouse model of gemophilia A // Nat. Med. — 2003. — № 9. — P. 1020-1025.
75. Hunt B.J., Poston L., Schachter M., Halliday A. An introduction to Vascular Biology: Cambridge University press, 2002. — 458 p.
76. Ito I., Yuzawa Y., Mizuno M. et al. Effects of a new synthetic selectin blocker in an acute rat thrombotic glomerulonephritis // Am. J. Kidney Dis. — 2001. — № 38. — P. 265-273.
77. Jawien J., Chlopicki S., Riszard J. Interactions between human platelets and eosinophils are mediated by selectin P // Polisch J. of Pharmacology. — 2002. — № 54. — P. 157-160.
78. Kappelmayer J., Nagy B. Jr., Miszti-Blasius K. et al. The emerging value of P-selectin as a disease marker // Clin. Chem. Lab. Med. — 2004. — № 42. — P. 475-86.
79. Klabunde R.E. Nitric Oxide // Cardiovasc. Physiol. — 2000. — Vol. 11, № 4. — P. 140-158.
80. Klinger H.F., Jelkmann W. Role of blood platelets in infection and inflammation // J. Interf. and Cytok. Res. — 2002. — Vol. 22. — P. 913-922.
81. Klinger M.H., Wilhelm D., Bubel S. et al. Immuno-cytochemical localization of the chemokines RANTES and MIP-1 alpha within human platelets and their release during storage // Int. Arch. Allergy Immunol. — 1995. — Vol. 107. — P. 541-546.
82. Krötz F., Riexinger T., Buerkle M.A. et al. Membrane potential-dependent inhibition of platelet adhesion to endothelial cells by epoxyeicosatrienoic acids // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vasc. Biol. — 2004. — Vol. 24, № 3. — P. 595-600.
83. Kumar A., Villani M.P., Patel U.K. et al. Recombinant soluble form of PSGL-I accelerates thrombolysis and prevents reocclusion in a porcine model // Circulation. — 1999. — № 99. — P. 1363-1399.
84. Kuna P., Peddigari S.R., Schall T.J. et al. RANTES, a monocyte and T-lymphocyte chemotactic cytokine releases histamine from human basophils // J. Immunol. — 1992. — Vol. 149. — P. 636-642.
85. Kuznik B., Tsybikov N., Vitkovsky Yu. Immune mechanisms of the hemostatic system regulation // Thrombosis and Haemostasis (Suppl.): Abstracts of XVIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. — Florence, Italy, 1997. — P. 111.
86. Kuznik B.I., Tsibikov N.N. Cytokines, Immunoglobulins and Hemostasis // Hematol. Rev. — 1996. — V. 7, Part 2. — P. 43-70.
87. Kuznik B.I., Tsybikov N.N. Immune Mechanisms Regulating the haemostasis System // Hematol. Rev. — 1992. — Vol. 3, Part 2. — P. 3-20.
88. Lawrense M.B., Springer T.A. Leukocytes roll on a selectin at physiologic flow rates: distinction from and prerequisite for adhesion through integrins // Cell. — 1991. — Vol. 65. — P. 859-873.
89. Li J.J., Huang Y.Q., Basch R., Karpatkin S. Thrombin induces the release of angiopoetin-1 from platelets // Thrombosis and Haemostasis. — 2001. — Vol. 85. — P. 204-206.
90. Liekens S., De Clerco E., Neyts E. Angiogenesis: regulators and clinical applications // Biochem. Pharmacol. — 2001. — Vol. 61. — P. 253-270.
91. Myers D.D., Hawley A.E., Farris D.M. et al. P-selectin and leukocyte microparticles are associated with venous thrombogenesis // J. Vasc. Surg. — 2003. — № 38. — P. 1075-89.
92. Myers D., Wrobleski S., Londy F. et al. New and effective treatment of experimentally indused venous thrombosis with anti-inflammatory rpsgl-Ig // Thrombosis and Haemostasi. — 2002. — № 87. — P. 374-382.

93. *McEver R.P. Adhesive interactions of leukocytes, platelets, end the vessel wall during Hemostasis and inflammation // Thrombosis and Haemostasis. — 2001. — № 86. — P. 746-756.*
94. *Neumann F.J., Zohlnhofer D., Fakhoury L. et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on platelet-leukocyte interaction and surface expression of leukocyte integrine Mac-1 in acute myocardial infarction // J. Am. Coll. Cardiol. — 1999. — Vol. 34. — P. 1420-1426.*
95. *Polgar J., Matuskova J., Wagner D.D. The P-selectin, tissue factor, coagulation triad // Thrombosis and Haemostasi. — 2005. — Vol. 3, № 8. — P. 1590-1596.*
96. *Ramani M., Khechai F, Ollivier V. et al. Interleukin-10 and pentoxifilline inhibit C-reactive protein-induced tissue factor gene expression in peripheral human blood monocytes // FEBS Lett. — 1994. — Vol. 356, № 1. — P. 86-88.*
97. *Ridker P.M., Buring J.E., Rifai N. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events // Circulation. — 2001. — № 103. — P. 491-495.*
98. *Rinder H.M., Tracey J.L., Rinder C.S. Neutrophil but not monocyte activation inhibits P-selectin — mediated platelet adhesion // Thrombosis and Haemostasis. — 1994. — Vol. 72. — P. 750-756.*
99. *Sabatier F., Roux V., Anfosso F. et al. Interaction of endothelial microparticles with monocytic cells in vitro induces tissue factor-dependent procoagulant activity // Blood. — 2002. — Vol. 99. — P. 3962-3970.*
100. *Saco D., Chang X.-G., Barone K.M. et al. Expression cloning of the functional glycoprotein ligand for P-selectin // Cel. — 1993. — Vol. 75. — P. 1179-1186.*
101. *Satta N., Toti F., Feugeas O. et al. Monocyte vesiculation is a possible mechanism for dissemination of membrane-associated procoagulant activities and adhesion molecules after stimulation by lipopolysaccharide // J. Immunol. — 1994. — Vol. 153. — P. 3245-3255.*
102. *Schmidtke D.W., Diamond S.L. Direct observation of membrane tethers formed during neutrophil attachment to platelets or P-selectin under physiological flow // J. Cell Biology. — 2000. — Vol. 149. — P. 719-729.*
103. *Sehgal P.B., Wang L., Rayanade R. et al. Interleukin-6-type cytokines // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 1995. — Vol. 762. — P. 1-14.*
104. *Shebuski R.J., Kilgore K.S. Role of inflammatory mediators in thrombogenesis // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2002. — Vol. 300. — P.729-735.*
105. *Smith S.S., Joneckis C.C., Parise L.V. Regulation of vascular integrins // Blood. — 1993. — Vol. 32. — P. 2827-2843.*
106. *Snap K., Wagers A., Craig R. P-selectin glycoprotein Ligand-1 is essential for adhesionto P-selectin in stablytransfected hematopoietic cells lines // Blood. — 1997. — № 3. — P. 896-902.*
107. *Solpov A. Kuznik B., Vitkovsky Yu., Yedelev D. Influence of interleukin 4 and 10 on haemostasis // Thrombosis and Haemostasis (Suppl.): Abstr. XVII Congress of the ISTH. Washington D.C., 1999. — P. 110.*
108. *Solpov A., Shenkman B., Vitkovsky Yu., Kuznik B. Platelets enhance CD4+ lymphocyte adhesion to extracellular matrix: role of CD40 ligand and P-selectin glycoprotein ligand / // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2004. — № 4. — С. 25-27.*
109. *Spangenberg P., Redlich H., Bergmann I. et al. The platelet glycoprotein IIb/IIIa complex is involved in the adhesion of activated platelets to leukocytes // Thrombosis and Haemostasis. — 1993. — Vol. 70, № 3. — P. 514-521.*
110. *Weyrich A.S., Zimmerman G.A. Platelets: signaling cells in the immune continuum // Trends Immunol. — 2004. — Vol. 25, № 9. — P. 489-495.*
111. *White B., Schmidt M. Activated protein C inhibits lipopolysaccharide-induced nuclear translocation of NFkB and TNF-alpha production in THP-I monocityc cell line // Brit. J. Haematol. — 2000. — Vol. 110. — P. 130-134.*
112. *Vitkovsky Yu., Ilynykh L., Solpov A., Kuznik B. Lymphocyte-platelet adhesion in IL-2 therapy of patient with laryngeal carcinoma // J. Leukocyte Biology. — 2001. — Suppl. — P. 66.*
113. *Vitkovsky Yu., Kuznik B., Solpov A. The blocking of interleukins 4 and 10 changes haemostatic properties of lymphocytes // Abstracts of the 15th International Congress on Thrombosis. — Antalya, Turkey, 1998. — P. 524.*
114. *Vitkovsky Yu., Kuznik B., Solpov A. Role of interleukin-2 in lymphocytes rosette formation with platelet // Platelets 2000 Symposium. — Israel, Ma'ale Hachamisha, 2000. — P. 32.*
115. *Vitkovsky Yu., Solpov A., Kuznik B. Interleukin 2 influence on platelet-lymphocyte adhesion // Thrombosis and Haemostasis (Suppl.): Abstr. XVII Congress of the ISTH. Washington D.C., 1999. — P. 141-142.*

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

# Влияние ганглионарной блокады на гемодинамику, гемостаз и газообмен новорожденных и детей 1-го года жизни во время искусственного кровообращения при оперативном лечении врожденных пороков сердца

*М.М. Бегаева, И.В. Акимов, Н.Н. Самсонова*

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

# The effects of ganglio-neuron blockers on hemodynamics, hemostasis and gas changes of newborns and infants of 1st year life at cardiopulmonary bypass for surgical managements of congenital heart defects

*M.M. Begaeva, I.V. Akimov, N.N. Samsonova*

*Bakoulev' Research Center of cardiovascular surgery RAMS, Moscow*

We conducted comparison analysis of hemodynamics, homeostasis and gas changes at long time cardiopulmonary bypass (CPB) with or without Ganglio-neuron blockers. All patients (n=88) were divided to 2 groups: 1. (n=60) with Ganglio-neuron blockers (GNB), 2. (n=28) — without Ganglio-neuron blockers.

***Key words:*** *cardiopulmonary bypass (CPB) — congenital heart defects (CHD) — hemodynamics — homeostasis — gas changes — Ganglio-neuron blockers (GNB).*

## ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе развития кардиохирургии появление новых хирургических методик и значительное усовершенствование как физиологического, так и механического блоков аппарата искусственного кровообращения (ИК) сделало возможным успешное одноэтапное оперативное лечение новорожденных и детей 1-го года жизни со сложными врожденными пороками сердца (ВПС), такими как Тетрада Фалло (ТФ), общий открытый атриовентрикулярный канал (ООАВК), общий артериальный ствол (ОАС), транспозиция магистральных сосудов и т.д., предполагающими проведение заведомо длительной (более 90 минут) перфузии. В связи с этим становится всё более актуальным совершенствование методики проведения и определение критериев адекватности длительной перфузии у новорожденных и детей 1-го года жизни.

Одним из методов профилактики и борьбы с негативным влиянием ИК на организм ребенка (централизация кровообращения, гиперадреналинемия, спазм периферических сосудов и т.д.) является ганглионарная блокада. Целью настоящего исследования явилась оценка адекватности проведения длительной перфузии у новорожденных и детей 1-го года жизни при коррекции сложных ВПС с применением ганглионарной блокады.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основную группу вошли 60 детей в возрасте от 6 дней до 1 года (в среднем 5,8±1,2 месяцев), оперированные по поводу сложных ВПС. Длительность ИК составляла 135,8±28,6 минут; время ишемии миокарда — 76,9±4,9 минут; масса тела — от 2,8 до 11,4 кг (в среднем 5,3±1,2); площадь поверхности тела — 0,29±0,06 м$^2$. Пациентам данной группы было выполнено: радикальная коррекция ООАВК (n=10); радикальная коррекция ДОС от правого желудочка (n=8); коррекция ТАДЛВ (n=6); анатомическая коррекция ТМА (n=12); закрытие множественных ДМЖП (n=4); коррекция ОАС (n=5); радикальная коррекция ТФ (n=14); коррекция аномалии Эбштейна (n=2); коррекция прорыва синуса Вальсальвы (n=1).

В контрольную группу вошли 28 пациентов с ВПС, оперированные в условиях ИК длительностью не более 90 (в среднем 58,3±12,2) минут; время ишемии миокарда — 32,3±4,4 минут. Средний возраст детей в этой группе составил 6,9±0,9 месяцев; средний вес — 6,2±0,75 кг; площадь поверхности тела — 0,32±0,02 м$^2$. Больным этой группы

было проведено: закрытие ДМПП (n=10); закрытие ДМЖП (n=9); закрытие ДМПП с устранением стеноза лёгочной артерии (n=2); закрытие ДМЖП с устранением стеноза лёгочной артерии (n=1); закрытие множественных ДМЖП (n=2); закрытие ДМПП и закрытие ДМЖП (n=2); радикальная коррекция частичного АВК (n=2).

Исследования проводили в пробах артериальной и венозной крови на следующих этапах: 1 — до операции; 2 — в начале ИК (после пережатия полых вен); 3 — на глубине гипотермии; 4 — на этапе согревания больного (при достижении температуры в ампуле прямой кишки 32–33°С); 5 — в раннем послеоперационном периоде.

Общее обезболивание в обеих группах проводилось по стандартным схемам, разработанным ранее для новорожденных и грудных детей в НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Премедикацию проводили на столе введением калипсола 7 мг/кг в/м. Вводный наркоз включал введение фентанила в дозе 5 мкг/кг и ардуана в дозе 0,1 мг/кг. Всем больным выполнялась назотрахеальная интубация трубкой без манжетки (Portex). ИВЛ проводили на аппарате Babylog 1 HF, снабжённом увлажнителем Bennett с подогревом дыхательной смеси. Для поддержания анестезии вводили фентанил в дозе 7 мкг/кг/час, ардуан — в дозе 0,05 мг/кг/час, дормикум — в дозе 0,2 мг/кг и фторотан — 0,2–1,0 об%. Непосредственно перед началом ИК вводили фентанил в дозе 10 мкг/кг и ардуан в дозе 0,1 мг/кг. Поддержание анестезии во время ИК осуществляли введением фентанила в дозе 7 мкг/кг/час и ардуана в дозе 0,05 мг/кг/час.

Искусственное кровообращение осуществлялось роликовым насосом в артериальной позиции на аппарате «Stockert S3» с использованием мембранных оксигенаторов «Dideco-901»; «Dideco-902» (Италия). Первичный объем заполнения экстракорпорального контура составлял от 380 до 550 мл в зависимости от типа используемого оксигенатора и возраста пациента. У новорожденных объём составлял 380 мл и включал: кристаллоидный раствор, эритроцитарную массу, свежезамороженную плазму, калия хлорид, бикарбонат натрия, маннитол. Гепарин вводили в дозе 3 мг/кг. ИК проводили в непульсирующем режиме со снижением объёмной скорости перфузии по мере охлаждения больного в соответствии с метаболическими потребностями.

Пациентам контрольной группы ИК проводили на фоне умеренной гипотермии (28–32°С). Пациентам со сложными ВПС ИК в подавляющем большинстве случаев проводили на фоне глубокой гипотермии (22–26°С), после начала ИК за несколько минут до начала охлаждения вводили пентамин в дозе 3 мг/кг.

Статистическая обработка проводилась на персональном компьютере Sony Multiscan E400 с использованием программы «Medstat»: описательная статистика (среднее значение, стандартное и среднее отклонение), оценка достоверности различий признаков в двух группах пациентов по критерию Стьюдента, изучение функциональной зависимости между исследуемыми признаками по величине коэффициента корреляции.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Величина среднего АД в основной группе (41,6±5,4 мм.рт.ст.) была достоверно ($p<0,05$) меньше аналогичного показателя (52,7±7,5 мм.рт.ст.) в контрольной группе (**рис. 1**). Средняя величина ОПСС в основной группе составляла 1814±598 дин/см/сек, что было значительно ($p<0,05$) меньше, чем в контрольной группе — 2346±674 дин/см/сек (**рис. 2**).

В контрольной группе была выявлена значимая отрицательная линейная связь между вели-

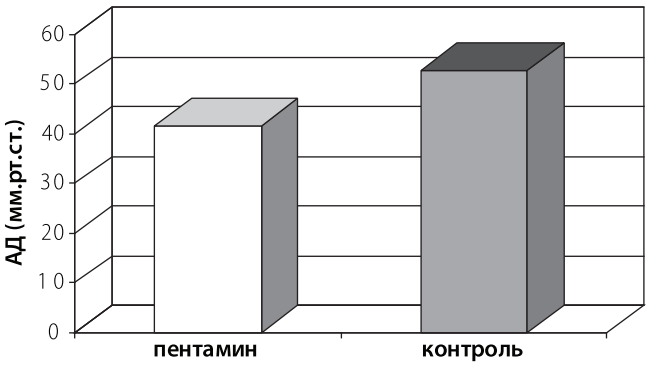



**Рис.1.** Средние величины АД во время ИК

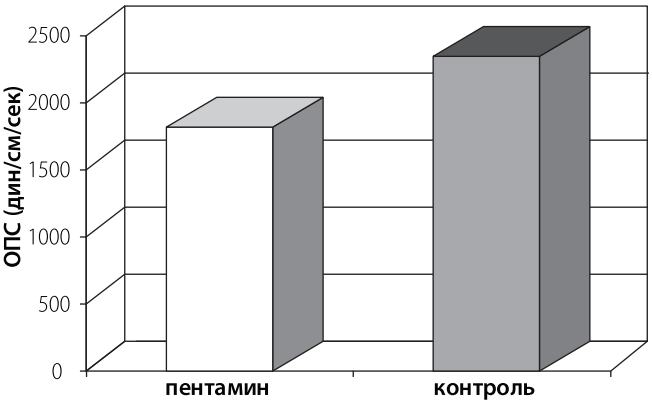



**Рис.2.** Средние величины ОПС во время ИК

*Таблица 1.*

**Признаки, с которыми температурный градиент имеет значимую корреляцию (p<0,05 для значений R>0,3)**

| Группа | возр | вес | $VO_2$ | $ДО_2$ | Тр1 |
|---|---|---|---|---|---|
| Пентамин | 0,26 | 0,22 | 0,59 | 0,54 | 0,19 |
| Контроль | -0,46 | -0,38 | 0,51 | 0,38 | -0,53 |

*Примечания:* ***возр*** *— возраст,* ***вес*** *— вес,* ***$VO_2$*** *— потребление кислорода,* ***$ДО_2$*** *— доставка кислорода,* ***Тр1*** *— число тромбоцитов в первые сутки после операции.*

чиной температурного градиента с возрастом (r = –0,46) и весом (r = –0,38) пациентов, тогда как в 1 группе такая связь не прослеживалась (r = 0,26 и r = 0,22, соответственно) **(табл.1)**. Поскольку, чем меньше возраст ребёнка, тем более выражен симпатический и воспалительный ответ на ИК, проявляющийся периферическим спазмом, можно предположить, что проведение ИК в условиях ГБ позволяет уменьшить последствия гиперадреналового криза у новорожденных и детей 1-го года жизни. В обеих группах была установлена существенная связь между величинами доставки и потребления кислорода с величиной температурного градиента. В контрольной группе отмечалась значимая отрицательная связь (r = –0,53) между величиной температурного градиента и количеством тромбоцитов в первые сутки после операции, в исследуемой группе такая связь отсутствовала (r = 0,19).

Снижение концентрации факторов свёртывания, снижение числа и ухудшение функциональной активности тромбоцитов, повреждение эндотелия, а также активация фибринолитического каскада приводят к постперфузионной кровопотере **(табл.2)**. Рассмотрим, какие из исследованных нами факторов влияют на объём кровопотери. Объём кровопотери у пациентов контрольной группы обнаруживал значительную линейную связь с длительностью ИК (r = 0,46) и временем пережатия аорты (r = 0,51). У пациентов же основной группы такая связь не прослеживалась (r = 0,14 и r = 0,17, соответственно). В обеих группах имелась значимая отрицательная связь между объёмом кровопотери и объёмной скоростью перфузии (r = –0,42 и R = –0,38). Возможно, поддержание высокой ОСП препятствовало гипоперфузии и закрытию некоторых участков микроциркуляторного русла, что в свою очередь, снижало степень эндотелиального повреждения. В контрольной группе имелась значимая связь между объёмом кровопотери и объёмом секвестрированной жидкости (r = 0,55), а также с ОПСС (r = 0,53). В исследуемой группе такой связи не было (r = 0,19 и r = 0,21, соответственно). Сохранение адекватной перфузии микроциркуляторного русла позволяло предотвратить гибель тромбоцитов во время ИК: в основной группе связь кровопотери с количеством тромбоцитов после операции была незначительна (r = –0,24), в то время как в контрольной имелась значимая связь (r = –0,49).

*Таблица 2.*

**Признаки, с которыми объём кровопотери в первые сутки после операции имеет значимую корреляцию (p<0,05 для значений R>0,3 )**

| Группа | ДИК | ДИ | ОСП | ОСЖ | ОПСС | Тр1 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Пентамин | 0,14 | 0,17 | -0,42 | 0,19 | 0,21 | -0,24 |
| Контроль | 0,46 | 0,51 | -0,38 | 0,55 | 0,53 | -0,49 |

*Примечания:* ***ДИК*** *— длительность И.К.,* ***ДИ*** *— длительность ишемии,* ***ОСП*** *— объёмная скорость перфузии,* ***ОСЖ*** *— объём секвестрированной жидкости,* ***ОПСС*** *— общее периферическое сосудистое сопротивление,* ***Тр1*** *— число тромбоцитов в первые сутки после операции.*

До операции количество тромбоцитов было практически одинаковым: 317,6±103,5 тыс. в 1 первой группе и 334,2±99,8 тыс. во 2 группе. В первые сутки после операции количество тромбоцитов в первой группе (232,9±92,2 тыс.) было достоверно (p<0,05) больше, чем в контрольной (179,4±78,6 тыс.). Поскольку развитие воспалительной реакции на ИК всегда сопровождается ухудшением микроциркуляции и снижением числа тромбоцитов, то проведение перфузии в условиях ГБ, предупреждая повреждение микроциркуляторного русла, позволяет уменьшить гибель тромбоцитов в сосудистом русле.

Гипероксический режим перфузии, в особенности у детей с цианотическими пороками сердца, приводит к послеоперационной дисфункции миокарда и лёгких. Чтобы уменьшить реоксигенационное повреждение тканей, мы использовали нормоксическую стратегию ИК у всех пациентов 1 группы с цианотическими пороками, которые составляли около 90% всей группы. На 1 этапе исследования парциальное напряжение кислорода в артериальной крови было достоверно меньше в 1 группе (106,2±22,3 мм рт.ст.) по сравнению со 2 (141,5±26,2 мм рт.ст.). На остальных этапах исследования во время ИК парциальное напряжение кислорода в артериальной крови также было достоверно ниже в исследуемой группе, чем в контрольной **(рис. 3)**.

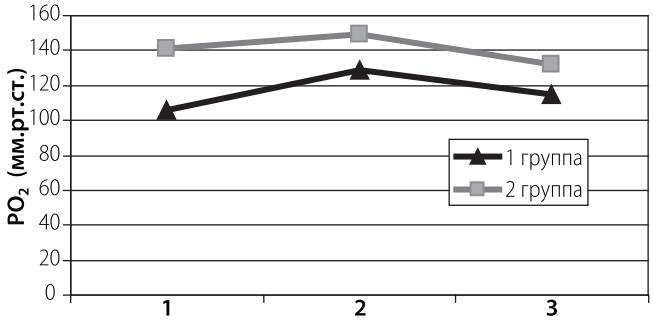



**Рис.3.** Парциальное напряжение кислорода в артериальной крови

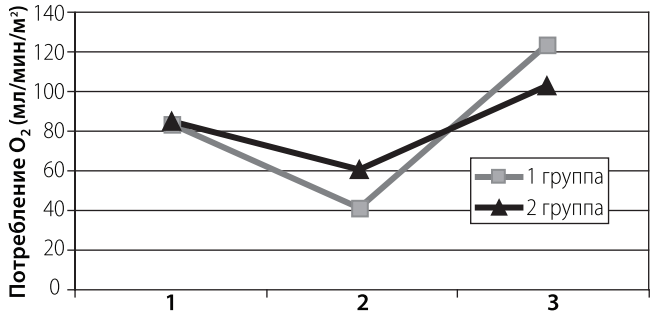



**Рис.4.** Динамика потребления кислорода

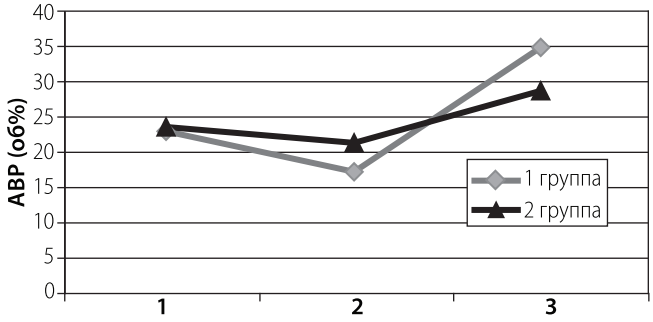



**Рис.5.** Сравнительная оценка артериовенозной разницы по кислороду

На 1 этапе исследования достоверных различий в потреблении кислорода между группами не отмечалось (83,4±9,8 мл/мин/м$^2$ в 1 группе и 85,2±8,6 мл/мин/м$^2$ во 2 группе). На глубине гипотермии потребление кислорода в основной группе было достоверно ($p<0,05$) меньше (44,7±13,1 мл/мин/м$^2$), чем в контрольной (62,4±11,2 мл/мин/м$^2$), что естественно, поскольку степень гипотермии в основной группе была больше (**рис. 4**). На этапе согревания больного потребление кислорода было достоверно ($p<0,05$) выше в основной группе (120,7±28,1 мл/мин/м$^2$), чем в контрольной (101,5±23,9 мл/мин/м$^2$).

На 1 этапе исследования достоверных различий между группами по артериовенозной разнице по кислороду мы не обнаружили (**рис. 5**), тогда как на глубине гипотермии артериовенозная разница по кислороду была достоверно меньше ($p<0,05$) в основной группе (18,65±4,9 об%), чем в контрольной (22,28±3,7 об%). На этапе согревания выявлено обратное соотношение: в основной группе артериовенозная разница по кислороду была достоверно ($p<0,05$) больше (34,48±7,5 об%), чем в контрольной (29,00±6,8 об%).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проведение перфузии в непульсирующем режиме лишает терминальное звено кровообращения нормальной эфферентной импульсации, которая «предупреждает» и готовит микроциркуляторное русло к приёму и распределению каждого ударного объёма сердца. Даже временное разрушение описанного регуляторного механизма неизбежно приводит к стрессовой реакции со стороны симпатоадреналовой системы с развитием централизации кровообращения. Возникает гиперадреналинемия и спазм периферических сосудов. Такая сосудистая реакция способствует поддержанию достаточного кровоснабжения жизненно важных органов путём уменьшения кровотока в периферических тканях [9, 10]. Сосудистый спазм к тому же препятствует равномерному охлаждению организма. В то время как температура, а следовательно и обмен веществ в мозге, сердце и других жизненно важных органах снижена, температура и обмен в периферических тканях меняются мало. Это приводит к развитию тканевой гипоксии, метаболическому ацидозу и накоплению недоокисленных продуктов обмена. Вегетативная нервная система включает иннервацию, управляющую гладкой мускулатурой, сердечной мышцей, эндокринными железами [8]. Многие исследователи отмечают массивный выброс катехоламинов в ответ на стресс, вызванный началом ИК. Особенно значим этот ответ у новорожденных и детей 1-го года жизни, имеющих маленький ОЦК относительно объёма первичного заполнения и большой площади неэндотелизированной поверхности в контуре циркуляции [11, 12]. Массивный выброс катехоламинов значительно повышает потребление кислорода, приводит к увеличению уровня глюкозы в крови, стимулирует гликолиз и глюконеогенез. Известно, что в нейрогуморальной регуляции тонуса сосудов, равно как и в обменных процессах в организме, во время операции важное место занимает симпатико-адреналовая система. Возникающие нарушения периферического кровообращения усугубляются во время ИК централизацией кровообращения, несмотря на

достаточно большой общий кровоток, что приводит к изменению реологических свойств крови и является патогенетической основой метаболических сдвигов [5]. Для профилактики таких осложнений, вызываемых гиперкатехоламинемией, многие авторы применяют ганглиоблокаторы [1, 3, 4, 6]. Группа ганглиоблокирующих средств объединяет все вещества, нарушающие передачу нервных импульсов через синапсы вегетативных ганглиев. Хромаффинная ткань надпочечников — это единственный орган, к которому вегетативные волокна идут не прерываясь, минуя ганглии. Клетки мозгового слоя надпочечников относятся к Н-холинореактивным системам и реагируют на ацетилхолин, подобно ганглионарным клеткам. Тормозящее влияние ганглиоблокаторов на надпочечники проявляется в уменьшении секреции в кровь адреналиноподобных веществ. При этом они не действуют на свободный адреналин и норадреналин, циркулирующие в крови. Проведённое сравнительное исследование реакции надпочечников во время гипотермической перфузии обнаружило значительное снижение содержания адреналина и норадреналина в моче больных, у которых ИК проводили на фоне ганглионарной блокады.

При ганглионарной блокаде в результате прерывания потока сосудосуживающих импульсов, блокады хромаффинной ткани надпочечников, ведущей к уменьшению секреции адреналина и норадреналина, а также вследствие непосредственного расслабляющего влияния на сосудистую стенку происходит снижение тонуса гладкомышечных клеток периферических сосудов и вследствие этого снижение общего периферического сосудистого сопротивления. Депонирование крови в расширенных периферических сосудах ведёт к уменьшению венозного возврата крови к сердцу, что проявляется уменьшением сердечного выброса со снижением артериального давления. Следует иметь в виду, что снижение сердечного выброса у больных с ВПС с право-левым сбросом может привести к увеличению сброса из малого круга в большой и нарастанию гипоксии. Ганглиоблокаторы не оказывают значимого влияния на сосудистое сопротивление малого круга [6].

По данным некоторых авторов при ганглионарной блокаде на фоне нормальной жизнедеятельности организма потребление кислорода практически не меняется, в то время как на фоне стрессовых ситуаций потребление кислорода в большинстве случаев снижается [7]. Важным является свойство ганглиоблокаторов уменьшать обменные процессы в организме, что в свою очередь снижает потребление кислорода [4].

Использование ганглиоблокаторов во время ИК предотвращает избыточную реакцию нейроэндокринной системы, истощение коры надпочечников, вызывает выраженную вазоплегию и децентрализацию кровообращения. Не менее важным является свойство ганглиоблокаторов перераспределять кровоток в пользу периферических органов, а именно бассейна верхней полой вены и инфраренального участка нижней полой вены. При этом следует отметить, что улучшение кровотока происходит во всех сосудистых областях, а наибольший вазодилататорный эффект проявляется в сосудах, для которых характерна максимальная вазомоторная констрикция в ответ на стрессовые факторы [2, 3, 4].

Адекватность кровоснабжения всех тканей и органов определяется состоянием микроциркуляторного русла. Реакцией организма на ИК, охлаждение и гиперкатехоламинемию является перераспределение кровотока в пользу жизненно важных органов с развитием выраженных нарушений микроциркуляции. При этом повышается ОПСС, возрастает проницаемость сосудов, увеличивается температурный градиент, что приводит к развитию гипоксии периферических органов и тканей. При использовании глубокой гипотермии повышение системного сосудистого сопротивления происходит одновременно с увеличением вязкости крови, массивным выбросом катехоламинов и активацией вазоконстриктивных субстанций в лёгких.

В нашем исследовании при проведении перфузии в условиях ганглионарной блокады средняя величина ОПСС была на 24% меньше, чем в контрольной группе, показатель же среднего АД — на 26% меньше аналогичного показателя в контрольной группе. Низкое сопротивление в системе коронарных сосудов способствует равномерному охлаждению всего миокарда, что особенно важно для пациентов раннего возраста, так как чем меньше возраст ребёнка и ниже температура кардиоплегического раствора, тем выше сопротивление коронарных сосудов.

При сравнительном анализе величины ОПСС у новорожденных и детей более старшего возраста мы отметили, что величина ОПСС у новорожденных детей была в 2 раза выше на всём протя-

жении ИК. У детей контрольной группы имелась выраженная связь величины ОПСС и дополнительного объёма, вводимого в первые сутки после операции, что указывает на роль нарушений микроциркуляции в генезе повреждения эндотелия сосудов. В исследуемой группе такая связь не прослеживалась, что косвенно указывает на то, что применение пентамина позволяет предупредить повреждение эндотелия.

Нарушение гемостаза — одно из самых грозных осложнений ИК. С увеличением длительности ИК увеличивается вероятность послеоперационных кровотечений. Известно, что ГБ оказывает защитное влияние на сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза. Полученные нами результаты подтверждают это. Так в группе, где перфузия проводилась с применением пентамина, отсутствует корреляционная зависимость между временем ИК и количеством отделяемого по дренажам ($r = 0{,}15$), тогда как в контрольной группе имеется значимая корреляционная связь ($r = 0{,}40$). Также в контрольной группе имеется значимая корреляционная связь ($r = -0{,}52$) между длительностью перфузии и снижением числа тромбоцитов, тогда как в исследуемой группе такая связь намного менее значима ($r = -0{,}34$).

В нашем исследовании мы получили высокую корреляционную зависимость количества тромбоцитов от времени ишемии миокарда в контрольной группе ($r = 0{,}64$), тогда как в исследуемой группе она была значительно меньше ($r = 0{,}39$). Полученные нами данные свидетельствуют о том, что причиной снижения тромбоцитов является повреждённое микроциркуляторное русло. Тромбоциты первыми реагируют на любые изменения в морфологической структуре сосудов микроциркуляции, являясь своеобразным индикатором благополучия или повреждения этой зоны кровообращения [6]. Поэтому стойкое снижение тромбоцитов у пациентов контрольной группы прямо указывает на тяжесть и объём поражения капиллярного русла, вскрывая таким образом один из важнейших механизмов последующих морфологических и функциональных изменений в органах и системах. Таким образом, проведение перфузии в условиях ГБ способствует сохранению числа и функциональной активности тромбоцитов и более быстрому восстановлению их исходного уровня. Вероятнее всего это достигается снижением уровня эндогенных катехоламинов, которые являются мощнейшими естественными агрегантами тромбоцитов. Кроме того, пентамин, улучшая микроциркуляцию, предупреждает повреждение эндотелия, связанное с гипоперфузией и сопутствующей ей гипоксией. В условиях адекватной микроциркуляции не происходит выброса продуцируемых эндотелием веществ, способствующих активации и агрегации тромбоцитов и нейтрофилов.

Снижение концентрации факторов свёртывания, снижение числа и ухудшение функциональной активности тромбоцитов, повреждение эндотелия, а также активация фибринолитического каскада, приводят к постперфузионной кровопотере. Объём кровопотери у наших пациентов в контрольной группе имел значительную линейную связь с длительностью ИК и временем пережатия аорты. Однако при использовании ГБ значимой линейной связи с аналогичными признаками не прослеживалось. Следовательно, способность пентамина улучшать микроциркуляцию и предупреждать повреждение эндотелия с последующей активацией свёртывающего каскада, позволяет уменьшить проявления геморрагического синдрома. Развитие кровопотери приводит к увеличению длительности ИВЛ и времени пребывания детей в отделении интенсивной терапии, что подтверждается наличием существенной линейной связи между этими признаками в обеих группах.

Обеспечение достаточной доставки кислорода и создание условий для адекватного метаболизма всех тканей организма является основной задачей перфузионного обеспечения операций на открытом сердце у детей. В обеих группах отмечалась значительная отрицательная линейная связь между возрастом и потреблением кислорода. Это вполне естественно: ведь чем меньше возраст ребёнка, тем интенсивнее метаболизм, и потребление кислорода должно быть больше. У пациентов, которым перфузия проводилась в условиях ГБ, отсутствовала корреляционная связь между потреблением кислорода и уровнем гемоглобина во время перфузии, что свидетельствовало об отсутствии кислородной задолженности во время проведения ИК. У пациентов контрольной группы отмечалась существенная линейная связь между этими факторами, говорящая о существовании кислородного долга. Значительная линейная связь между объёмной скоростью перфузии и потреблением кислорода отмечалась в обеих группах и свидетельствовала о необходимости проведения высокопоточной перфузии даже в условиях гипотермии. Значительная

отрицательная линейная зависимость потребления кислорода от величины ОПСС отмечалась в обеих группах. Следовательно, только перфузия большей части микроциркуляторного русла, которая возможна при невысоких величинах ОПСС, способна предупредить возникновение кислородного долга, вызванного гиперкатехоламинемией и сопутствующими ей нарушениями микроциркуляции. Высказанная выше мысль о важности микроциркуляции для обеспечения адекватного потребления кислорода подтверждается наличием значительной отрицательной линейной зависимости потребления кислорода от величины температурного градиента в обеих группах: чем меньше величина температурного градиента, тем выше потребление кислорода. Сравнительный анализ показал, что потребление кислорода было на 21% меньше при использовании ГБ. Как уже говорилось, применение пентамина улучшает микроциркуляцию и увеличивает объём перфузируемых тканей. Казалось бы, потребление кислорода должно возрастать, а не уменьшаться. Однако предупреждение пентамином стрессовой активации энергообмена позволяет снизить потребление кислорода даже при большем объёме перфузируемого сосудистого русла. При одинаковом уровне доставки потребление кислорода в группе больных, где перфузия проводилась в условиях ГБ, была достоверно ниже, даже при большем объёме перфузируемого сосудистого русла.

## ВЫВОДЫ

1. Использование ГБ во время ИК при операциях у новорожденных и детей 1-го года жизни со сложными ВПС позволяет снизить ОПСС, что улучшает микроциркуляцию и тканевой метаболизм, уменьшает сосудистую проницаемость и секвестрацию жидкости в тканях.
2. Проведение длительного ИК у новорожденных и детей грудного возраста в условиях ГБ способствует сохранению числа и функциональной активности тромбоцитов.
3. Нормоксическая стратегия ИК у цианотичных детей позволяет уменьшить реоксигенационное повреждение тканей, приводящее к послеоперационной сердечной и лёгочной дисфункции.

## ЛИТЕРАТУРА


1. *Белоярцев Ф.Ф., Покровский А.В., Кадырова Э.Т. Управляемая гипотония, гиперволемическая гемодилюция и аутотрансфузия при операциях на магистральных сосудах // Хирургия. — 1978. — Т. 2. — С. 40-43.*
2. *Бунатян А.А., Осипов В.П., Мещеряков А.В. Материалы выездной научной сессии Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной хирургии совместно со Ставропольским мед. Институтом. — М., 1964. — С. 238.*
3. *Гебель Г.Я., Николаева-Ромберг М.И. Вопросы анестезиологии и реанимации. — Ставрополь, 1964. — С. 246.*
4. *Денисенко П.П. Ганглиолитики. Фармокология и клиническое применение. — М.: Медгиз, 1959. — С. 119-120.*
5. *Дементьева И.И. Патофизиологические аспекты развития циркуляторной гипоксии при ИК // Анестезиология и реаниматология. — 1995. — № 2. — С. 19-23.*
6. *Меньшугин И.Н. ИК у детей в условиях ганглионарной блокады и пульсирующего потока. Руководство для врачей. — СПб: «Специальная литература», 1998.*
7. *Назаров И.П. Состояние некоторых нейроэндокринных систем у больных в операционном и послеоперационном периоде в условиях продлённой ганглионарной блокады с нормотонией // Анестезиология и реаниматология. — 1982. — № 5. — С. 17-20.*
8. *Харди Р. Гомеостаз. — М.: Мир, 1986. — С. 14-20.*
9. *Цветковская Г.А., Сергеева Г.И., Князькова Л.Г., Гинько А.В. Метаболический ответ при кардиохирургических операциях в условиях ИК // Материалы первого всероссийского съезда по экстракорпоральным технологиям. — Новосибирск, 1997. — С. 42-43.*
10. *Цветковская Г.А., Углова Е.В., Малыгина А.Н., Князькова Л.Г. Динамика стрессовых гормонов при операциях на открытом сердце в условиях ИК. и безперфузионной гипотермии у больных с ВПС // Материалы первого всероссийского съезда по экстракорпоральным технологиям. — Новосибирск, 1997. — С. 47-49.*
11. *Elliot M.J. Hamilton J.R.L., Clark I. Perfusion for Pediatric Cardiac Surgery // Perfusion. — 1990. — Vol. 5. — P. 1-8.*
12. *Jansen N.J.G., Oeveren W. van, van Vliet M., Stoutenbeek C.P. et al. The role of different types of corticosteroids on the inflammatory mediators in cardiopulmonary bypass // Eur. J. Cardiothoracic Surgery. — 1991. — Vol. 5, № 4. — P. 211-218.*

# Влияние доноров оксида азота на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз беременных с гестозом

*Е.В. Вивуланец[1], Е.А. Малаховская[1], Е.Ю. Шабанова[2]*

*Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. И.П. Павлова[1], НИИ Эволюционной Физиологии и Биохимии им. И.М. Сеченова РАН[2], Санкт-Петербург*

# NO-donors influence on vessel and thrombocytic hemostasis in pregnancy with gestosis

*H.V. Vivulanets[1], H.A. Malakhovskaya[1], H.Yu. Shabanova[2]*

*St. Petersburg Pavlovs' State Medical University[1], Sechenovs' Evolutionary Physiology and Biochemistry Institute RAN[2], S. Petersburg*

The increasing of endothelial dysfunction markers level was revealed in women with gestosis. NO-donors (isosorbide-5-mononitrate, isosorbide-5-dinitrate) were determined to have vasodilatating effect and to increase blood flow in mother-placenta-fetus system. Isosorbide-5-mononitrate treatment revealed the increasing of thrombomodulin synthesis and ICAM-1 concentration in blood that we consider was mediated by blood flow improvement. The thrombocyte hypersensitivity status to ADP was also determined. We received positive cooperative response of P2X1 receptors to ADP with Hill's constant n = 2,59±0,5 r.u. and EC50 (for ADP) = 10,88±3,7 nM. Cooperative binding of P2X1 thrombocyte receptors to ADP was also determined while incubating of thrombocytes with isosorbide-5-dinitrate. We also registered stabilizing effect of isosorbide-5-dinitrate to the thrombocyte hypersensitivity status in pregnancy with gestosis.

***Key words:*** *gestosis — NO-donors — platelets*

## ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям в патогенезе гестоза ведущую роль играет генерализованное нарушение функции эндотелия, проявляющееся, в частности, неадекватной продукцией вазоактивных факторов, тромборегуляторов и других биологически активных веществ. Дисфункция эндотелия в качестве ключевого звена патогенеза гестоза иллюстрирует его сходство с такими эндотелий-зависимыми заболеваниями как ИБС, артериальная гипертензия, сахарный диабет [2, 4]. Одной из наиболее вероятных причин повреждения эндотелия при гестозе представляется агрессия факторами плацентарного происхождения, образующимися в результате ишемизации этого органа при неполной инвазии трофобласта в спиральные артерии на ранних сроках гестации. Активация и деструкция эндотелия приводят к нарушению баланса между сосудосуживающими и сосудорасширяющими факторами, изменяется соотношение тромбогенных и тромборезистентных свойств сосудов, что ведёт к развитию клинической картины гестоза в виде отёков, протеинурии и гипертензии.

Изменение тромбоцитарного звена гемостаза при гестозе нередко выявляется уже на доклинической стадии процесса. Отмечаемое при этом снижение количества циркулирующих тромбоцитов рассматривается как следствие их внутрисосудистой активации и агрегации и входит в симптомокомплекс хронического ДВС-синдрома при этом осложнении беременности [9]. Повреждение сосудистой стенки является пусковым моментом для осуществления адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов при гестозе, причём как в системном кровообращении, так и в маточно-плацентарном бассейне [20, 21].

Одним из факторов эндотелиального и тромбоцитарного происхождения, обеспечивающим регуляцию сосудистого тонуса и тромборезистентность сосудистой стенки, является оксид азота (NO) [1, 2]. Наличие дефицита NO при гестозе подтверждается данными многих исследователей и основывается на изменении уровня его конечных метаболитов в сыворотке крови, моче, выдыхаемом воздухе, а также активности фермента NO-синтазы (NOS), участвующего в синтезе NO [15, 20]. Также отмечен полиморфизм гена эндотелиальной изоформы NO-синтазы (eNOS), в результате чего образуется фермент со сниженными функциональными характеристиками. Наличие дефицита NO при гестозе привело многих исследователей к мысли о необходимости заместительной терапии с помощью его экзогенных доноров, к которым относятся препараты многих групп, и в том числе органические нитровазодилататоры. В литературе встречаются данные о применении препаратов изосорбида динитрата и нитроглицерина в лечении гестоза. Авторами отмечался стойкий гипотензивный эффект препаратов, а также улучше-

ние маточно-плацентарного и плодо-плацентарного кровотока у этих больных, учитывая, что гестозу нередко сопутствует развитие фетоплацентарной недостаточности [10, 14, 16]. Вместе с тем, в литературе недостаточно данных о непосредственном влиянии органических нитровазодилататоров на функциональное состояние эндотелия и тромбоцитов у беременных с гестозом, что диктует необходимость проведения соответствующих исследований.

Целью исследования явилось изучение особенностей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у беременных с гестозом, получавших лечение экзогенными донорами NO. Решались следующие задачи: исследование функционального состояния эндотелия у беременных с гестозом и его изменение в результате лечения донорами оксида азота на основании определения маркеров дисфункции эндотелия; установление зависимости агрегационного ответа тромбоцитов беременных с гестозом от концентрации агониста (АДФ); изучение влияния органических нитровазодилататоров на тромбоциты беременных с гестозом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 148 беременных: 22 — с физиологически протекавшей беременностью; 96 — с гестозом, в лечение были включены доноры оксида азота. Группу сравнения составили 30 пациенток, у которых терапия гестоза была традиционной, у 15 из них с нефропатией I степени исследовали функциональную активность тромбоцитов при введении в плазму крови изосорбида динитрата. Регистрацию функционального состояния тромбоцитов осуществляли методом малоуглового светорассеяния. У 66 беременных проводили лечение с использованием изосорбида-5-мононитрата (препарат «Моно Мак», фирма «Генрих Мак», Германия) в дозе 40 мг/сут, а у 30 пациенток — с использованием изосорбида динитрата (препарат «Нитросорбид», фирма «Акрихин», Россия) в дозе 60 мг/сут. У беременных с гестозом нитровазодилататоры применяли как монотерапию, так и в составе комплексного лечения.

Лечение препаратами «Моно Мак» и «Нитросорбид» проводили не менее 10 дней; в случае комплексной терапии нитропрепараты назначались через несколько дней от начала традиционного лечения. Из традиционной терапии гестоза были исключены препараты, обладающие непосредственным влиянием на эндотелий и тромбоциты, такие как трентал, курантил и др.

Оценку функционального состояния эндотелия у беременных с гестозом до и после лечения, а также у здоровых беременных проводили на основании определения в сыворотке крови уровня маркеров его дисфункции — тромбомодулина и растворимых форм адгезивных молекул ICAM-1 и VCAM-1 иммуноферментным методом с использованием моноклональных сывороток фирмы «Diaclone». Кроме того, исследовали гемодинамические параметры в функциональной системе «мать-плацента-плод» для оценки изменения резистентности кровотоку в результате лечения нитровазодилататорами. Оценку полученных кривых скоростей кровотока проводили путем вычисления систоло-диастолического отношения (СДО) и индекса резистентности (ИР).

Для исследования функциональной активности тромбоцитов методом малоуглового светорассеяния кровь из кубитальной вены делили на два образца по 5 мл каждый: первый — контроль, второй — опыт. В опытную пробу вносили 120 мкМ изокета (0,1% раствор изосорбида динитрата). Далее получали обогащенную тромбоцитами плазму (PRP) центрифугированием опытного и контрольного образцов. Общее время инкубации тромбоцитов с изосорбида динитратом составляло 20 минут до начала регистрации интенсивности светорассеяния клеток. Данный метод принципиально отличается от традиционного метода Борна тем, что эксперименты проводятся в солевой среде, содержащей: 140,0 NaCl мМ; 10,0 мМ Трис-HCl буфера; 1,0 $CaCl_2$ мМ; pH=7,8 с разбавлением PRP (концентрация тромбоцитов не превышает $10^7$ клеток/мл). Для развития агрегации необходимо внесение 0,5-1,0 мМ $Ca^{2+}$. Регистрацию малоуглового светорассеяния проводили на приборе «Ласка» (НПФ «Люмекс», Санкт-Петербург) [3].

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6,0» с использованием параметрических методов статистики и определением критерия Стьюдента для оценки достоверности разницы значений.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных нами исследований было выявлено, что уровень тромбомодулина в крови у пациенток с физиологически протекавшей беременностью и гестозом составлял 6,77±0,18 и 7,79±0,2 нг/мл, соответственно. При определе-

*Таблица 1.*

**Уровень тромбомодулина, sICAM-1и sVCAM-1 в крови беременных с гестозом и с физиологически протекающей беременностью (M±m)**

| | Беременные с гестозом *(n=126)* | Беременные с физиологически протекающей беременностью *(n=22)* |
|---|---|---|
| Тромбомодулин (нг/мл) | 7,79 ± 0,2* | 6,77 ± 0,18 |
| sICAM-1 (нг/мл) | 1132,73 ± 41,22** | 825,68 ± 43,29 |
| sVCAM-1 (нг/мл) | 795,98 ± 15,15 | 815,39 ± 22,61 |

*Примечание: достоверность различий * — p≤0,05; ** — p≤0,01.*

*Таблица 2.*

**Динамика уровня маркеров дисфункции эндотелия в результате проведённого лечения (M±m)**

| | Тромбомодулин (нг/мл) | | sICAM-1 (нг/мл) | | sVCAM-1 (нг/мл) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| Моно Мак | 7,9 ± 0,3 | 9,0 ± 0,3 * | 1127,52±49,85 | 1563,53±42,3*** | 867,84±16,14 | 860,54±17,21 |
| Нитросорбид | 7,5 ± 0,28 | 7,5 ± 0,3 | 1193,42±37,92 | 1122,93±34,25 | 711,74±21,16 | 740,17±17,05 |
| Традиционное лечение | 7,7 ± 0,4 | 7,9 ± 0,4 | 077,26±81,81 | 66,68±41,64 | 29,15±40,47 | 789,46±24,39 |

*Примечание: достоверность различий * — p≤0,05; *** — p≤0,001.*

нии содержания растворимых форм молекул адгезии (sICAM-1 и sVCAM-1) у здоровых беременных и беременных с гестозом было отмечено, что они составляли в случае sICAM-1 — 825,68±43,29 и 1132,73±41,22 нг/мл, а в случае sVCAM-1 — 815,39±22,61 и 795,98±15,15 нг/мл. Таким образом, у беременных с гестозом было выявлено достоверное повышение уровня тромбомодулина и растворимой формы ICAM-1 по сравнению со здоровыми беременными, в то время как уровень растворимой формы VCAM-1 при гестозе оставался в нормальных пределах и достоверно не отличался от такового при физиологически протекавшей беременности **(табл. 1)**.

После лечения отмечено достоверное повышение уровней тромбомодулина и sICAM-1 в крови у беременных только в случае лечения изосорбида-5-мононитратом, тогда как после лечения изосорбида динитратом и традиционного лечения не установлено изменений ни одного из исследуемых маркеров дисфункции эндотелия **(табл. 2)**.

После традиционной терапии не выявляли достоверных изменений ни СДО, ни ИР. После лечения изосорбида динитратом установлено снижение величины СДО, в то время как ИР не менялся. Анализ кривых скоростей кровотока в маточных артериях продемонстрировал достоверное снижение резистентности кровотоку после лечения иосорбида-5-мононитратом, а анализ параметров кровотока в артерии пуповины –достоверное изменение в результате лечения Моно Маком только СДО, тогда как другие показатели оставались без значимых изменений **(табл. 3, 4)**.

Таким образом, в формировании дисфункции эндотелия при гестозе участвуют факторы, приводящие к активации и повреждению эндотелия. Это отражается в повышении уровней тромбомодулина и sICAM-1 в сыворотке крови беременных с гестозом по сравнению с нормой для небеременных и беременных с физиологически протекающей беременностью.

Известно, что тромбомодулин входит в антикоагулянтную систему протеина С, обеспечивая его активацию при связывании с тромбином, и относится к маркерам, отражающим повреждение клеток эндотелия. Тромбомодулин, являясь по своей сущности трансмембранным белком, появляется в свободной циркуляции при разрушении эндотелиоцитов [12]. В исследованиях *Takada et al.* [22] и *Braddock et al.* [8] установлено, что при изменении напряжения сдвига происходило увеличение синтеза тромбомодулина в сосудистой стенке. При физиологически протекающей беременности тромбомодулин участвует не только в реализации антикоагулянтных свойств эндотелия, но и, учитывая его локализацию в синцитиотрофобласте, препятствует микротромбообразованию в межворсинчатом пространстве. При беременности, осложнённой гестозом, отмечается повышение концентрации этого вещества в сыворотке крови.

*Таблица 3.*

**Динамика показателей допплерометрии в маточных артериях (M±m)**

| | Моно Мак | | Нитросорбид | | Традиционное лечение | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| СДО | 2,49 ± 0,05 | 2,04±0,44** | 2,020±0,045 | 1,89±0,35** | 2,29 ± 0,06 | 2,44 ± 0,05 |
| ИР | 0,61 ± 0,01 | 0,50±0,01** | 0,49 ± 0,01 | 0,47 ± 0,01 | 0,50 ± 0,01 | 0,54 ± 0,01 |

*Примечание: достоверность различий ** — p≤0,01.*

*Таблица 4.*

**Динамика показателей допплерометрии в артерии пуповины (M±m)**

| | Моно Мак | | Нитросорбид | | Традиционное лечение | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| СДО | 3,09 ± 0,06 | 2,74±0,45** | 2,66 ± 0,04 | 2,54 ± 0,35 | 3,15 ± 0,05 | 3,01 ± 0,04 |
| ИР | 0,64 ± 0,02 | 0,61 ± 0,01 | 0,61 ± 0,01 | 0,62 ± 0,01 | 0,66 ± 0,02 | 0,62 ± 0,02 |

*Примечание: достоверность различий ** — p≤0,01.*

Молекулы адгезии, к которым относятся ICAM-1 (молекула межклеточной адгезии) и VCAM-1 (сосудисто-клеточная молекула адгезии), отражают активацию эндотелия. Они синтезируются и экспрессируются эндотелиоцитами, в дальнейшем посредством механизма «смывания» попадают в кровь, где циркулируют в виде растворимых форм. Известно множество данных об изменении содержания адгезивных молекул при гестозе и плацентарной недостаточности, большинство из которых связаны с изолированным повышением уровня ICAM-1 в крови, или реже — обеих адгезивных молекул. Регуляция синтеза ICAM-1 эндотелиоцитами связана с увеличением напряжения сдвига, в отличие от VCAM-1, экспрессия которой при этом не меняется [11]. Мы наблюдали изменения уровня исследуемых маркеров повреждения эндотелия после лечения изосорбида динитратом, что предположительно говорит об отсутствии влияния этого препарата на функциональное состояние эндотелия и свидетельствует о меньшей вазодилатирующей способности данного вещества.

При оценке полученных результатов допплерометрического исследования нами отмечено снижение сосудистой резистентности в маточно-плацентарной и плодово-плацентарной частях функциональной системы «мать-плацента-плод» после лечения изосорбида-5-мононитратом. При действии изосорбида-5-динитрата отмечали незначительную тенденцию к снижению, в отличие от традиционного лечения, где изменений не наблюдали.

Таким образом, при действии изосорбида-5-мононитрата происходило и изменение напряжения сдвига, и увеличение синтеза тромбомодулина и sICAM-1, а при действии изосорбида-5-динитрата наблюдали тенденцию к изменению кровотока, и не происходило увеличения исследуемых маркеров эндотелия. Концентрация тромбомодулина и sICAM-1 в сыворотке крови у беременных с гестозом после лечения изосорбида-5-мононитратом в соответствии с данными литературы может, по-видимому, свидетельствовать об увеличении экспрессии их в эндотелиоцитах в ответ на возрастание величины напряжения сдвига [8, 22]. Уровень данных маркеров при действии изосорбида-5-мононитрата, вероятно, не следует рассматривать как определяющий дисфункцию эндотелия, а лишь как отражение улучшения тока крови в сосудах. По нашим данным наблюдалось отсутствие достоверной разницы между средними значениями sVCAM-1 у здоровых беременных и пациенток с гестозом, что подтверждает данные литературы по этому вопросу [11].

По нашему мнению, именно возрастание скорости кровотока, приводящее к увеличению напряжения сдвига, вызывает ускорение синтеза тромбомодулина и межклеточной молекулы адгезии в функционально изменённых при гестозе эндотелиоцитах.

При беременности, осложнённой гестозом, функционально изменённый эндотелий экспрессирует множество биологически активных веществ, воздействие которых на тромбоциты приводит к их активации и, таким образом, как сосудистое, так и тромбоцитарное звенья гемостаза оказываются затронутыми.

При изучении функционального состояния тромбоцитов у беременных с гестозом для каждого образца PRP были сделаны 5–10 независимых измерений скорости агрегации от концентрации

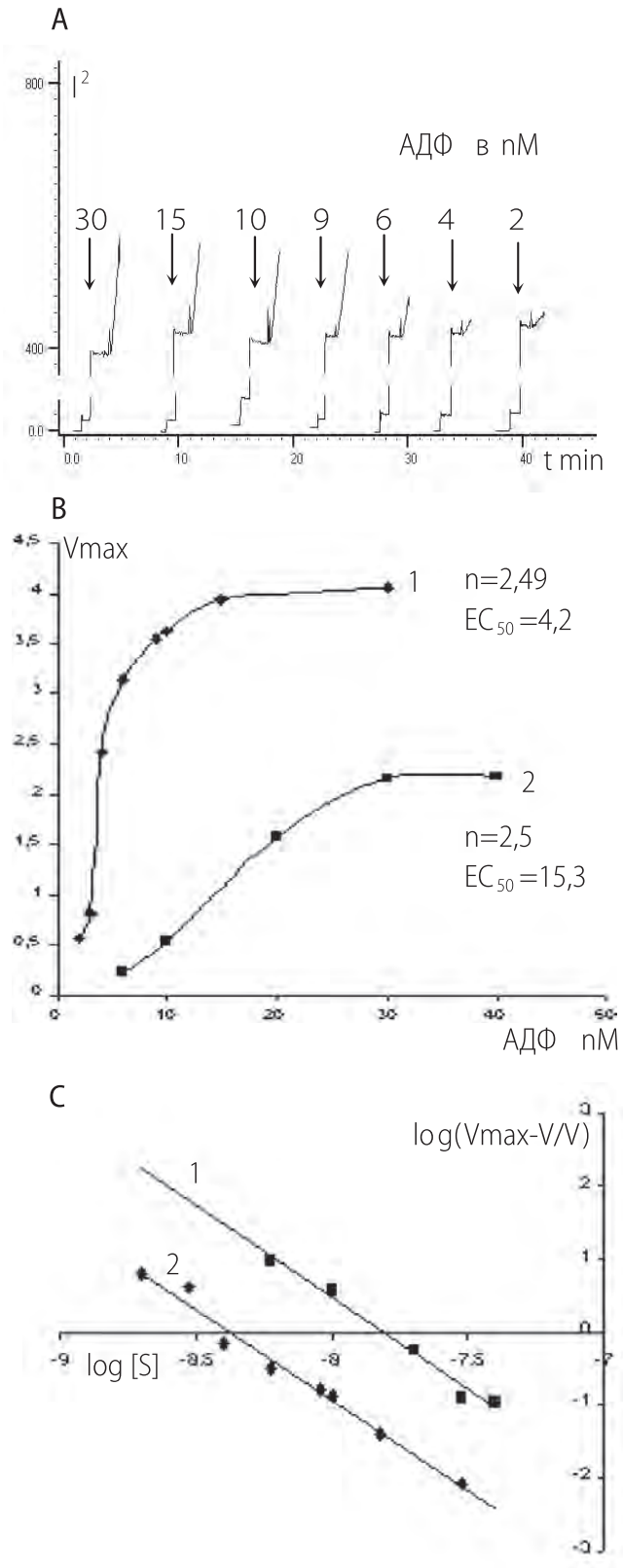



**Рис. 1. A)** Протокол регистрации изменения светорассеяния тромбоцитами под действием АДФ в дозах 2–30 nM; $I^2$-изменение интенсивности светорассеяние в угле 2 град. — отражает агрегационный процесс; t — время в минутах. **B)** График зависимости скорости агрегации от концентрации АДФ; по оси ординат Vmax — максимальная скорость агрегации; по оси абсцисс концентрация АДФ nM; n — коэффициент Хилла; EC50-полумаксимальная концентрация агониста; точками показаны экспериментально полученные данные, линия соответствует теоретическим расчетам кинетической кривой (1 и 2 — два типа кинетической кривой в контроле). **C)** График зависимости log(Vmax-V/V) от log [S] или «График Хилла» (1 и 2 — два типа кинетической кривой в контроле)

АДФ в диапазоне доз 2–40 нМ. При проведении экспериментов ответ клеток на очень низкие концентрации (порядка 2–5 нМ) агониста наблюдался через 30–50 минут после получения обогащенной тромбоцитами плазмы. Кроме того, через 40–60 минут после начала регистрации интенсивности светорассеяния тромбоцитов наблюдалась коагуляция плазмы и в контроле, и при инкубации клеток с изосорбида динитратом. Вследствие этого в экспериментах с тромбоцитами беременных, характеризующихся повышенной скоростью агрегации и высокой чувствительностью к стимулу, АДФ вносили в суспензию тромбоцитов от больших концентраций (40 нМ) к меньшим (до 2 нМ). Порядок применения соответствующих концентраций АДФ был следующим: 40, 30, 25, 20, 15, 10, 5, 2 нМ. На **рисунке 1А** приведена запись эксперимента (контроль), в котором агрегацию тромбоцитов беременных с гестозом индуцировали однократным внесением соответствующих доз АДФ. На основании данных протокола регистрации интенсивности светорассеяния тромбоцитами построена графическая зависимость скорости агрегации от концентрации АДФ (**рис. 1Б**), где кривая насыщения имеет сигмоидный вид.

Следует отметить, что в норме графическая зависимость скорости агрегации от концентрации АДФ носит линейный характер [6]. При гестозе нами обнаружено, что этот график зависимости имеет характер сигмоидной кривой (**рис. 1В**). Для оценки концентрации субстрата (АДФ), при которой скорость реакции составляет половину от максимальной, в условиях сигмоидного характера кинетической кривой обычно применяют модифицированное уравнение Хилла:

$$V_n = V_{max} \cdot \frac{[ADP]^n}{EC50^n + [ADP]^n},$$

где $n$ — коэффициент Хилла; $EC50$ — полумаксимальная концентрация агониста; $[ADP]$ — концентрация АДФ; $V_{max}$ — максимальная скорость; $V_n$ — начальная скорость.

Также проведено сравнение экспериментально полученной зависимости скорости агрегации тромбоцитов от концентрации АДФ с теоретичес-

*Таблица 5.*

**Влияние экзогенного NO на параметры гиперчувствительного статуса тромбоцитов беременных с гестозом по сравнению с контролем (M±m)**

| Эксперимент (n=15) | n | EC50 | Vmax |
|---|---|---|---|
| Опыт | 1,91009 ± 0,681122 | 52,67737 ± 20,72901 | 4,15000 ± 1,669927 |
| Контроль | 2,597425 ± 0,553935 | 10,88149 ± 3,691002 | 4,20000 ± 1,043891 |

кими расчетами кинетической кривой. На **графике 1Б** теоретические расчеты показаны сплошной линией и соответствуют экспериментально полученным значениям зависимости скорости от концентрации субстрата.

Дозовая зависимость скорости агрегации от концентрации ADP достаточно хорошо отражает функциональное состояние тромбоцитов. При исследовании характера агрегационного ответа тромбоцитов беременных с гестозом в контроле получены следующие значения параметров функциональной активности тромбоцитов: n=2,59±0,5 отн. ед.; $EC_{50}$=0,9±3,7; $V_{max}$=4,2±0,4. Получаемые величины $EC_{50}$ и $V_{max}$ отражают функциональный статус тромбоцитов; коэффициент Хилла (n) указывает на количество субстратсвязывающих сайтов рецептора. Таким образом, тромбоциты беременных с гестозом характеризуются гиперчувствительным статусом с положительным кооперативным эффектом связывания пуриновых рецепторов с АДФ.

Модель кооперативного связывания рецептора с лигандом по нескольким взаимодействующим между собой центрам, которая положена в основу уравнения Хилла, предполагает, что связывание лиганда с одной субъединицей рецептора настолько повышает сродство к нему остальных субъединиц, что это приводит автоматически почти к полному насыщению всего белка-рецептора лигандом. В наших экспериментах получены значения коэффициента Хилла в контроле n=2,59±0,5 отн.ед. Чем выше значение n, тем более резко происходит переход от практически полного отсутствия ответа клетки к максимально возможному его значению. Кроме того, связывание агониста с рецептором происходит более чем по двум субстратсвязывающим сайтам в соответствии с полученными значениями константы Хилла (n). График, характеризующий зависимость связывания агониста агрегации (АДФ) с пуриновыми рецепторами, проявляющими положительное кооперативное действие, приведен на **рисунке 1Б**.

При регистрации агрегационного ответа тромбоцитов беременных с гестозом, предварительно инкубированных с изосорбидом динитратом (опыт), также наблюдался положительный кооперативный эффект связывания АДФ с пуриновыми рецепторами. Результаты изучения влияния экзогенного NO на параметры гиперчувствительного статуса тромбоцитов беременных с гестозом по сравнению с контролем представлены в **таблице 5**.

Изосорбида динитрат приводил к повышению значений $EC_{50}$ АДФ тромбоцитов, что отражало снижение чувствительности этих клеток к АДФ. Также наблюдали снижение значений константы Хилла (n), которая характеризует количество субстратсвязывающих центров мембранного рецептора. Отмечали несущественное снижение максимальной скорости агрегации ($V_{max}$).

Таким образом, и в контроле и при действии донора NO гиперчувствительность тромбоцитов беременных с гестозом носила кооперативный характер. Изосорбида динитрат оказывал стабилизирующее действие на данный статус тромбоцитов.

Известно, что тромбоциты экспрессируют две группы пуриновых рецепторов, опосредующих действие циклических нуклеотидов. Первую группу представляют P2X1-рецепторы семейства лиганд-управляемых ионных каналов, отвечающие за быстрый индуцированный агонистом поток $Ca^{2+}$ в клетку. Зона активации тромбоцитов АДФ через P2X1-рецептор, как установлено методом малоуглового светорассеяния, в норме достигается при значениях $EC_{50}$ 18,8±4,5 нМ, кроме того P2X1-рецепторы играют важную роль в повышении внутриклеточной концентрации кальция и переходе тромбоцитов в сферизованное состояние [6]. Ко второй группе относятся G-белок-сопряженные P2Y-рецепторы. Метаботропные P2Y1 и P2Y12 ($P2Y_{ADP}$) сопряжены с Gq- и Gi-белками, через которые происходит активация β-изоформы фосфолипазы С и угнетение аденилатциклазы, соответственно [7, 17, 18]. Для P2Y1 и P2Y12 характерны значения $EC_{50}$ 93,4±6,6 и 152,8±48,3 нМ, соответственно. Полученные значения $EC_{50}$ АДФ на стадиях активации и агрегации отражают чувствительность P2-рецепторов тромбоцитов

к этому пурину и располагаются в следующем порядке: $EC_{50}(P2X_1) < EC_{50}(P2Y_1) < EC_{50}(P2Y_{ADP})$ [6]. Следует отметить, что активация тромбоцитов в норме индуцируется с участием P2X1-рецептора ($EC_{50}$ составляет 5–30 нМ), при этом агрегации не наблюдается. Агрегация в норме инициируется при участии P2Y1- и P2Y12-рецепторов в диапазоне доз АДФ 110-160 нМ [6].

Также установлено, что показатель $EC_{50}$ беременных женщин соответствует значениям 55,96±1,89 нМ АДФ, что отражает высокую чувствительность тромбоцитов к АДФ у беременных [5]. То есть, значения $EC_{50}$ АДФ при беременности существенно ниже нормы, что предполагает прохождение агрегации с участием P2X1- и P2Y1-рецепторов.

В наших экспериментах концентрационная зона агрегации тромбоцитов беременных с гестозом уже достигалась при значениях $EC_{50}$ 7-15 нМ, что позволяло заключить, что агрегация этих клеток проходит при участии P2X1-рецептора.

Ионотропный P2X1-рецептор по классификации является АТФ (АДФ) — управляемым ионным каналом. В настоящее время нам не известны данные о кооперативном открытии P2X-рецепторов, однако в литературе рассмотрен кооперативный характер десенситизации рекомбинантного P2X1-рецептора при наномолярных концентрациях АТФ [13]. В наших исследованиях мы получили положительный характер кооперативного ответа P2X1-рецептора тромбоцитов беременных на АДФ с $EC_{50}$ 7-15 нМ. По существу эти тромбоциты проявляют гиперчувствительность в концентрационной зоне АДФ, при которой десенситизация P2X1-рецепторов еще не наблюдается. В некоторых экспериментах мы наблюдали уменьшение агрегационного ответа при дозах выше 20 нМ, что действительно может быть обусловлено десенситизацией этих рецепторов. Также в литературе рассматривается вариант повышения агрегационной активности тромбоцитов при сверхэкспрессии P2X1-рецепторов у трансгенных мышей, что приводит к появлению особого протромботического фенотипа [19].

Точные молекулярные механизмы гиперчувствительности тромбоцитов беременных с гестозом в настоящее время не ясны. Однако можно предположить, что имеет место появление большей фракции недесенситизированных P2X1-рецепторов при гестозе, обуславливающих данный статус тромбоцитов.

## ВЫВОДЫ

1. Органические нитровазодилататоры обладают мощным вазодилатирующим действием в функциональной системе «мать-плацета-плод» с преимущественным воздействием на маточно-плацентарный кровоток.
2. Изосорбида-5-мононитрат оказывает влияние на функциональное состояние эндотелия у беременных с гестозом, вызывая усиление синтеза в нём тромбомодулина и молекулы межклеточной адгезии, что косвенно подтверждает его преимущественное действие в качестве вазодилататора.
3. При установлении характера зависимости агрегационного ответа тромбоцитов беременных с нефропатией I степени от концентрации агониста (АДФ) получены значения $EC_{50}$ 7-15 nM, что предполагает прохождение агрегации через P2X1-рецептор.
4. При применении изосорбида динитрата получены значения $EC_{50}$=52,68±20,73 к АДФ в отличие от контроля ($EC_{50}$=10,88±3,70 нМ), что указывает на тенденцию к стабилизирующему действию применяемого изосорбида динитрата на гиперчувствительный статус тромбоцитов этой группы беременных.
5. В исследовании получен положительный характер кооперативного ответа P2X1-рецептора тромбоцитов беременных на АДФ с $EC_{50}$=10,88±3,70 нМ. Этот катионный канал характеризуется положительным кооперативным эффектом ответа к АДФ с константой Хилла n=2,59±0,50 отн.ед.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Ванин А.Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях // Вестн. РАМН. — 2000. — № 4. — С. 3-5.*
2. *Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Под ред. Петрищева Н.Н. — СПб.: СПб ГМУ, 2003. — 184 с.*
3. *Деркачев Э.Ф., Миндукшев И.В., Кривченко А.И., Крашенинников А.А. Способ исследования активации и агрегации тромбоцитов: Патент RU 2108579 C1 6 G01 N 33/49. — 1998. — Б.И. № 10 (II).*
4. *Зайнулина М.С., Петрищев Н.Н. Эндотелиальная дисфункция и её маркеры при гестозе // Акушерство и женские болезни. — 1997. — № 1. — С. 59-62.*
5. *Миндукшев И.В., Вивуланец Е.В., Сакаев М.Р. и соавт. Функциональная значимость изменения чувствительности тромбоцитов к пуринам // Международ. конф. «Рецепция и внутриклеточная сигнализация»:*

Пущино, 16-18 июня 2003. — С. 99-101.
6. Сакаев М.Р., Миндукшев И.В, Лесиовская Е.Е. и соавт. Оценка эффективности действия пуриновых нуклеотидов на Р2-рецепторы тромбоцитов методом малоуглового светорассеяния // Эксп. и клин. фармакология. — 2000. — Т. 63, № 3. — С. 65-69.
7. Abbracchio M.P., Burnstock G. Purinoceptors: are there families of P2X and P2Y purinoceptors? // Pharmacol. Ther. — 1994. — Vol. 64. — P. 445-475
8. Braddock M., Schwachtgen J., Houston P. et al. Fluid Shear stress modulation of gene expression in endothelial cells // News Physiol. Sci. — 1998. — Vol. 13. — P. 241-246.
9. Cacciatore B., Halmesmaki E., Kaaja R. et al. Effects of transdermal nitroglycerin on impedance to flow in the uterine, umbilical, and fetal middle cerebral arteries in pregnancies complicated by preeclampsia and intrauterine growth retardation // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1998. — Vol. 79. — P .40-45.
10. De Caterina R., Giannessi D., Crea F. et al. Inhibition of platelet function by injectable isosorbide dinitrate // Am. J. Cardiol. — 1984. — Vol. 53, № 11. — P. 1683-1687.
11. Djurovic S., Schjetlein R., Wisloff F. et al. Increased levels of intercellular adhesion molecules and vascular cell adhesion molecules in preeclamsia // Br. J. Obstet. Gynecol. — 1997. — Vol. 104, № 4. — P. 466-470.
12. Hsu C.D., Copel J.A., Hong S.F., Chan D.W. Trombomodulin levels in preeclampsia, gestational hypertension and chronic hypertension // Obstet. Gynecol. — 1995. — Vol. 86, № 6. — P. 897-899.
13. Rettinger J., Schmalzing G. Activation and Desensitization of the Recombinant P2X1 Receptor at Nanomolar ATP Concentrations // J. Gen. Physiol. — 2003. — Vol. 121. — P. 451-446.
14. 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.
15. von Mandach U., Lauth D., Huch R. Maternal and fetal nitric oxide production in normal and abnormal pregnancy // J. Maternal-fetal & Neonatal Medicine. — 2003. — Vol. 13, № 1. — P. 22-27.
16. Martínez-Abundis E. Sublingual isosorbide dinitrate in the acute control of hypertension in patients with severe preeclampsia // Gynecol. Obstet. Invest. — 2000. — Vol. 50, № 1. — P. 39-42.
17. MacKenzie A.B., Mahaut-Smith M.P., Sage S.O. Activation of receptor-operated cation channels via P2X1 not P2T purinoceptors in human platelets // J. Biol. Chem. — 1996. — Vol. 271. — P. 2879-2881.
18. Mahaut-Smith M.P., Ennion S.J., Rolf M.G., Evans R.J. ADP is not an agonist at P2X1 receptors: evidence for separate receptors stimulated by ATP and ADP on human platelets // Br. J. Pharmacol. — 2000. — Vol. 131. — P. 108-114.
19. Oury C., Kuijpers M.J.E, Toth-Zsamboki E. Overexpression of the platelet P2X1 ion channel in transgenic mice generates a novel prothrombotic phenotype // Blood. — 2003. — Vol. 101, № 10. — P. 3969-3976.
20. Postovit L.M. Does nitric oxide play a role in the aetiology of pre-eclampsia? // Placenta. — 2001. — Vol. 22, Suppl. A. — P. 51-55.
21. Redman C.W.G. Platelets and the beginnings of preeclampsia // N. Engl. J. Med. — 1990. — Vol. 323. — P. 478-480.
22. Takada Y., Shinkai F., Kondo S. et al. Fluid shear stress increases the expression of thrombomodulin by cultured human endothelial cells // Biochem. Biophys. Acta. — 1994. — Vol. 205. — P. 1345-1352.

# Гемофилия: психологические особенности личности и качество жизни

*Е.Г. Богданова*

*Алтайский государственный медицинский университет, г.Барнаул*

# Haemophilia: psychological characteristics and life quality

*E.G. Bogdanova*

*Altai medical university, Barnaul, Russia*

The essay presented below is an attempt to learn and analyze the psychological component of the «Quality of Life» of haemophilic patients, to find out the presence of anxiety and depression and to define the basic psychological characteristics of the patients mentioned.

***Key words:*** *haemophilia — quality of life — depression — anxiety — psychological characteristics.*

## ВВЕДЕНИЕ

Традиционно критериями оценки состояния здоровья человека и эффективности лечения в клинических исследованиях являются физикальные данные, функциональные тесты, лабораторные показатели. При такой хронической наследственно обусловленной соматической патологии, влияющей на витальные функции пациента, как гемофилия, одной из важный целей лечения становится достижение достойного качества жизни больного, а важным показателем здоровья — оценка пациентом своего состояния [6].

На сегодня не существует общепринятого определения термина «качество жизни», однако все авторы сходятся во мнение о многофакторности этого понятия, включающем в себя медицинские, психологические и социально-экономические аспекты.

В представленной работе проведена попытка изучить и проанализировать влияние данной соматической патологии на психологическую составляющую «качества жизни», как первый скрининговый этап в планируемом комплексном подходе к оценке качества жизни.

По данным ряда авторов [5], основными факторами, достоверно снижающими качество жизни пациентов с тяжелой хронической соматической патологией, являются состояние тревоги и депрессии, оказывающие влияние на психологические характеристики личности больного в целом.

При гемофилии, сопровождающейся на протяжении всей жизни массивными геморрагиями различной локализации, поражение опорно-двигательного аппарата с ограничением двигательной активности воспринимается больными как стресс и приводит к формированию невротического отношения к жизни [7, 15]. Оценка психологического состояния у больных гемофилией в настоящее время должна быть, по мнению некоторых авторов, частью программы реабилитации [12] из-за вероятности ранней инвалидизации, длительности, сложности и болезненности лечебных манипуляций, а также эмоционального стресса в связи с постоянной угрозой развития кровотечений и кровоизлияний. В этой связи необходим комплексный подход, учитывающий особенности личности больного, степень его эмоциональных проблем, что позволит влиять на эффективность медицинской и психологической реабилитации. Подобные публикации в отечественной и зарубежной медицинской литературе немногочисленны и противоречивы [1, 10, 13, 18, 19, 20, 21, 22, 24].

В цели данного исследования входило выявление и обоснование особенностей медико-психологического статуса больных гемофилией. Были поставлены следующие задачи исследования:

1. Отбор современных наиболее адекватных психодиагностических методик, и разработка на их основе программы обследования больных гемофилией.
2. Проведение медико-психологического исследования в рандомизированных группах больных гемофилией и здоровых лиц.
3. Анализ полученных результатов с целью выявления особенностей медико-психологического статуса больных гемофилией.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе представлены результаты комплексного исследования медико-психологического ста-

туса 51 больного гемофилией, состоящих на учете в краевом гематологическом центре. Все больные находились на стационарном лечении по поводу рецидивирующих гемартрозов в отделениях травматологии и ортопедии и гематологии.

Средний возраст больных на момент обследования составлял 28,7±1,06 лет (от 16 до 43) лет, основная масса больных (92,1%) была в возрасте от 21 до 40 лет.

Среди пациентов преобладали больные с тяжелой и крайне тяжелой степенью болезни (60,8%) в соответствии со степенью дефицита фактора VIII. Этому соответствовали и выраженные поражения опорно–двигательного аппарата. Поражение суставов наблюдалось у всего обследуемого контингента больных (в 100%), и оно (острые гемартрозы) было наиболее частой причиной их госпитализации (в 92,2% случаев).

Поражение опорно-двигательного аппарата с изменением позы, деформацией скелета, контрактурами суставов послужили основанием для определения группы инвалидности у всех больных. Значительная часть больных (35,3%) пользовалась дополнительными средствами опоры (костыли, трости). Анализ социального статуса и трудовой адаптации свидетельствовал, что квалифицированным трудом занимались лишь 23,5% больных.

Появление гемартрозов и связанных с ними госпитализаций в зависимости от времени года показало, что их максимальное число регистрировалось весной (41,2%), значительно меньше зимой (27,5%), осенью (25,5%) и летом (5,9%).

Распределение больных гемофилией по уровню образования и месту жительства показало, что чаще всего встречались лица со средним или средним специальным образованием (66,7%), жители городской местности (76,5%).

Контрольную группу составили 150 здоровых лиц, рандомизированных по полу, возрасту, уровню образования и месту жительства.

Для исследования выбирались психологические тесты, которые позволили бы всесторонне оценить психосоматический статус больных гемофилией, их фиксированность на своих соматических функциях, определить психологический тип индивидуального реагирования, а также прогнозировать поведение больных в максимально широком спектре возможных ситуаций. Были выбраны методики, наиболее отвечающие предъявляемым требованиям, широко применяющиеся в нашей стране и за рубежом.

Психологический статус больных гемофилией, а также в группах сравнения исследовался с помощью объективных стандартизированных методик:

1. Методика многостороннего исследования личности [3] адаптированный и стандартизированный вариант теста MMPI [14], позваляющий определять психологический тип индивидуального реагирования, особенности мотивационной сферы, межличностный стиль поведения, некоторые эмоционально-динамические оттенки интеллектуальной деятельности, тип реакций в стрессе, адаптивные и компенсаторные возможности испытуемых. Содержит 377 утверждений и дает возможность надежно диагностировать 13 основных клинических шкал. Графическое изображение совокупности этих оценок составляет профиль личности.
2. 16-Факторный личностный опросник Кэттелла [8, 11]. Методика содержит 187 утверждений и представляет собой тестовую систему из 16 основных шкал, с помощью которых составляется «простая» структура личности, и 4 вторичных, производных от основных шкал, описывающих личность на более высоком уровне.
3. Шкала реактивной и личностной тревожности Спилбергера-Ханина [9, 23]. Проводит количественный и качественный анализ изменений тревожности. Содержит 40 утверждений, количественно оценивающих личностную (конституциональную) тревожность и реактивную тревогу (ситуационную, или состояние тревоги).
4. Самооценочная шкала депрессии Зунга [26]. Включает диагностические критерии, позволяющие провести количественную оценку депрессивного аффекта, физиологических проявлений и психологических переживаний, связанных с депрессией. Содержит 20 утверждений.

Анализ результатов исследования и построения таблиц, диаграмм проводились на персональном компьютере IBM с помощью программ Microsoft Excel 2000, Microsoft Word 2000, Statgraphics 2.6. В процессе анализа экспериментальных данных оценивалась достоверность различий средних значений отдельных показателей между двумя выборками по критерию Стьюдента, проводился вариационный анализ параметров.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные показали, что у больных гемофилией имеются значительные отличия медико-психологического статуса от контрольной группы здоровых лиц.

### *Оценка состояния тревожности*

Как известно, тревожность — черта личности, характеризующая ее эмоциональную сферу. Уровень тревожности — это показатель индивидуальной чувствительности к стрессу и склонности ощущать большинство жизненных ситуаций как угрожающие. Очень высокая тревожность является субъективным проявлением психологического неблагополучия [4, 9, 23]. Личностная тревожность более устойчива по времени. Она влияет на состояние больного гемофилией в ситуациях угрозы престижу, самооценке, самоуважению индивида. В то же время уровень тревоги в ситуациях физической угрозы, боли не зависит от личностной тревожности и определяется тем, насколько данная ситуация воспринимается больным как содержащая угрозу (реактивная тревожность), что, в свою очередь, существенно зависит от его прошлого опыта.

Проведенное исследование продемонстрировало значительные проявления тревоги у обследованных пациентов. Так, у 37,3% больных гемофилией отмечался высокий, у 56,9% — средний и у 5,8% — низкий уровень личностной тревожности по шкале Спилбергера-Ханина, что было достоверно выше, чем в контрольной группе лиц. Показатели реактивной тревожности на высоком уровне у пациентов с гемофилией отмечались в 68,7%, среднем — в 27,4% и низком — в 3,9% случаев. В целом они были также выше, чем в контрольной группе (**табл. 1**).

Таким образом, исследования тревожности показали, что показатель субшкалы реактивной тревожности в основной группе был достоверно выше показателя, полученного в группе здоровых лиц, и соответствовал высокому уровню тревоги как эмоционального состояния. Реактивная тревожность у больных гемофилией характеризовалась напряжением, беспокойством и нервозностью. Несколько менее выражены были показатели личностной тревожности, однако и они были достоверно выше, чем в контроле (**рис. 1**).

Сходные данные приводятся в работах ряда других авторов [16, 17]. Состояние перманентной тревожности у пациентов с гемофилией, по сути, является базисом, на котором формируются различные психопатологические или психосоматические проявления.

*Таблица 1.*

**Средние значения по шкалам тревожности Спилбергера-Ханина в баллах (M ±m)**

| Тревожность | Больные гемофилией | Здоровые | p |
|---|---|---|---|
| Личностная тревожность | 45,04±1,38 | 41,35±0,85 | < 0,05 |
| Реактивная тревожность | 50,35±1,42 | 45,32±0,65 | < 0,001 |

*Примечание: p — достоверность различий между показателями.*

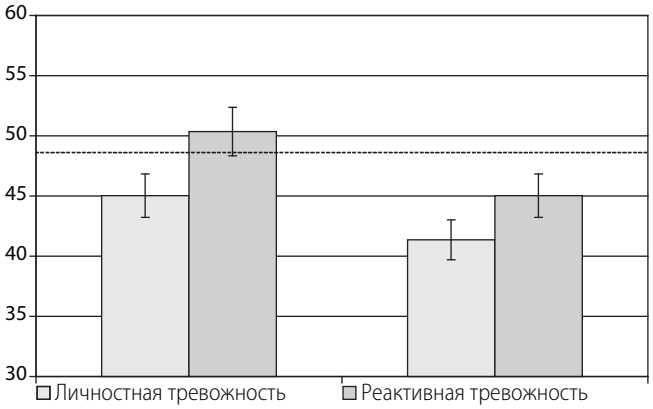



**Рис. 1.** Средние значения по шкале тревожности Спилбергера– Ханина.

### *Оценка выраженности депрессивного состояния*

В литературе имеются данные о том, что депрессивные тенденции у больных гемофилией характеризуются потребностью в глубоких и прочных контактах с окружающими. Они легко начинают отождествлять себя с другими людьми и отдельными аспектами своего бытия, испытывают потребность привлечь и удержать внимание окружающих, дорожат их оценкой, стремятся приобрести и сохранить их близость. Если это отождествление нарушается в связи с изменениями соматического статуса, такие изменения могут восприниматься как катастрофа и приводить к нарастанию депрессивных тенденций [21, 25].

Оценка выраженности депрессивного состояния проводилась нами по самооценочной шкале депрессии Зунга. У 76,5% больных гемофилией показатели шкалы превысили диагностический порог (**рис.2**).

Средние показатели шкалы Зунга у больных гемофилией были достоверно выше (p<0,001) кри-

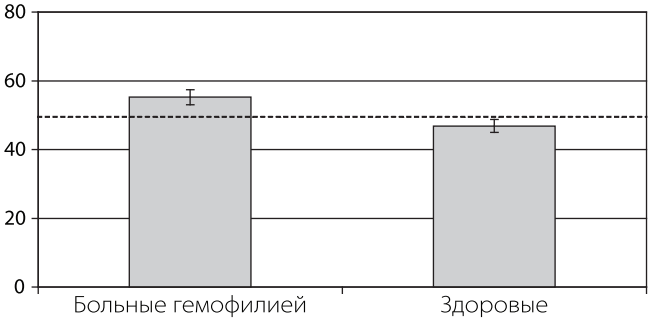



**Рис. 2.** Средние значения по самооценочной шкале депрессии Зунга

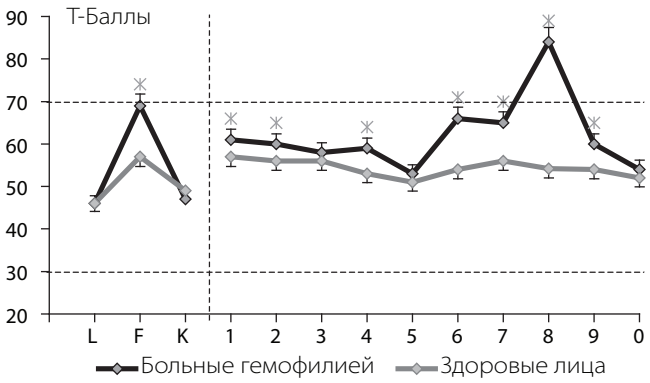



**Рис. 3.** Усредненный профиль личности ММИЛ у больных гемофилией и здоровых лиц (* — достоверность различий между показателями шкал в исследуемых группах, p < 0,05)

*Таблица 2.*

**Средние значения по шкале самооценки депрессии Зунга в баллах (M ±m)**

| Сравниваемые группы | Больные гемофилией | Здоровые | p |
|---|---|---|---|
| Шкала самооценки депрессии Зунга | 55,23±1,65 | 46,44±0,79 | < 0,001 |

*Примечание: p — достоверность различий между показателями.*

тического значения данной методики (50 баллов) **(табл. 2)**. Среднее значение составило 55,23±1,65 балла, что свидетельствует о наличии у обследованных психологических переживаний депрессивного характера — ощущение опустошенности жизни, подавленность, неспособность справиться с жизненными проблемами, трудность принятия решений, неверие в будущее, чувство собственной неадекватности и т.п.

В обследованном контингенте здоровых лиц средние результаты тестирования составили 46,44±0,79 баллов и соответствовали средненормативным значениям показателя шкалы самооценки депрессии. Эти цифры в целом соответствовали данным, приводимым авторами методики.

Однако, в отличие от *Celiker et al.*[12], которые описывали депрессивные тенденции у 16 % больных гемофилией, в наших исследованиях показатели шкалы самооценки депрессии превысили диагностический порог методики у 76,5% пациентов. Вероятно, эти различия обусловлены более старшим в целом возрастом наших больных и преобладанием у них тяжелой и крайне тяжелой степени заболевания.

Таким образом, тяжелая соматопсихическая ситуация больных характеризуется наличием тревожно-депрессивного фона настроения, подавленностью, беспомощностью и неспособностью справиться с жизненными трудностями.

***Анализ психологического профиля личности***

Изучение психологического профиля личности у больных гемофилией с помощью методики многостороннего исследования личности (ММИЛ) показало, что в целом, высота профиля определялась преобладанием 8 (аутизация), 6 (ригидность), и 7 (тревожность) **(рис.3)** клинических шкал теста (p<0,001). Указанное сочетание шкал в исследуемой группе свидетельствует о нарушении социальной адаптации, отгороженности, дистанцировании, хронически установившимся ощущении неадекватности, отсутствии внутреннего равновесия, непродуктивности, склонности к формированию трудно корригируемых концепций, связанных с представлением о наличии угрожающих действий окружающих. Ориентирование на внутренние критерии, отчужденность, коммуникативные затруднения сочетаются с ригидностью, раздражительностью и тревожностью, стремлением возложить на окружающих вину за нарушение межличностных отношений, жизненные трудности и эмоциональные конфликты.

Самым высоким пиком усредненного профиля личности ММИЛ у больных гемофилией, значительно превышающим средненормативные значения (30–70 Т-баллов), была 8-ая шкала (аутизация). Она выявляет обособленно-созерцательную личностную позицию, субъективизм в оценке людей и явлений окружающей жизни, избирательность в контактах. У таких личностей недостаточно сформирована рациональная житейская платформа, они больше ориентируются на свой субъективизм и интуицию. Ситуация, вос-

принимаемая ими как стресс, вызывает состояние выраженной неадекватной растерянности. В связи с отчетливой индивидуалистичностью прогнозировать их поведение и высказывания, сравнивая с привычными стереотипами, фактически невозможно.

Общими чертами для всех больных гемофилией, свидетельствующими о хронической личностной дезадаптации испытуемых, являются склонность к конфликтным ситуациям в межличностных отношениях, обидчивость, чувствительность, вспыльчивость, а также периодически возникающее выраженное беспокойство и «разочарование в людях».

Для детальной оценки выраженности широкого круга личностных черт использовался 16-факторный личностный опросник Кеттелла (16-ФЛО). У больных гемофилией по сравнению с контролем отмечали достоверное повышение оценок шкал по следующим факторам, отражающим черты личности: O ($p<0,001$) — преобладание тревожно-депрессивного фона настроения, неудовлетворенность субъекта ситуацией и своей ролью в ней, озабоченность, подавленность, недооценку собственных возможностей; I ($p<0,05$) — склонность к гиперопеке, эмоциональную чувствительность, ожидание внимания со стороны окружающих, нетерпеливость и сентиментальность; Q4 ($p<0,05$) — степень напряженности неудовлетворенных потребностей, фрустрационную тревожность, эмоциональную неустойчивость с преобладанием пониженного настроения, раздражительность и нетерпеливость. Перечисленные факторы имеют существенное значение для скрининга психосоматических состояний.

Исследование личностных черт у больных гемофилией по сравнению с контрольной группой отразило неудовлетворенность ситуацией и своей ролью в ней, озабоченность, подавленность, недооценку собственных возможностей, склонность к гиперопеке, эмоциональную чувствительность, преобладание пониженного фона настроения, раздражительность и нетерпеливость.

Таким образом, у больных гемофилией, в сравнении с контрольной группой здоровых лиц, имеются выраженные нарушения медико-психологического статуса, проявляющиеся наличием тревожно-депрессивного фона настроения и изменениями профиля личности, обусловленными тяжелой соматопсихической ситуацией больных. Лечение и профилактика тревожно-депрессивного синдрома и коррекция личностных расстройств с помощью методов психотерапии, психофармакотерапии, представляются перспективным подходом для достижения высокого качества жизни пациентов, страдающих гемофилией.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение индивидуального профиля личности с использованием разрабатываемого нами комплекса, включающего предложенный набор психодиагностических методик, может быть широко использовано в лечебно-профилактических учреждениях для количественной оценки медико-психологического статуса у больных гемофилией, а также при многих других видах клинической патологии в различных областях современной медицины не только в диагностических целях, но и для контроля за эффективностью проводимых лечебно-реабилитационных мероприятий.

На современном этапе развития медицины представляется актуальным и востребованным комплексное исследование медицинских, психологических и социально-экономических аспектов качества жизни гематологических больных с использованием современных стандартизованных, валидизированных, международнопризнанных и адаптированных к использованию в нашей стране методик.

## ЛИТЕРАТУРА:

1. *Багаев В.И., Кондратюк В.П., Рябов В.М., Садков С.А. Некоторые психологические и социальные аспекты гемофилии. Советская медицина, 1991, N:7-С 86 — 87.*
2. *Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. — М..Медицина.-1988. 505 С.*
3. *Березин Ф.Б, Мирошникова М.П, Рожанец Р.В. Методика многостороннего исследования личности. М., Медицина, 1976.*
4. *Березин Ф.Б. Психическая и психофизиологическая адаптация человека. Л., Наука, 1988.*
5. *Горин А.А., Денисов А.Ю.,Шило В.Ю. «Комплексный подход к оценке качества жизни больных, находящихся на программном гемодиализе» РДО «Нефрология и диализ» Т.3, 2001 г., №2.*
6. *Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. — Спб.:Изд.дом "Нева", 2002. — 320 с.*
7. *Пожиленко Н.С. Психодиагностика и психотерапия больных с геморрагическими болезнями. В сб.: Геморрагические болезни. Куйбышев, 1987, С 65-71.*
8. *Собчик Л.Н. Стандартизированный многофакторный*

*метод исследования личности, метод.руководство. М. 1990.*

9. *Ханин Ю.Д. Краткое руководство по шкале реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера. Л ЛНИФК 1987; 18 С.*
10. *Berntorp E, Lethagen S, Ljung R, Johnsson H, Petrini P, Schulman S, Tengborn L, Rehnby B, Sarman E, Asberg B. Centralized care is the basis of care programs for hemophilia patients. Lakartidningen 1999 Apr 14 96:15 1849-52.*
11. *Cattall R. Eber H. Tatsuoka M.M. 1970. Handbook for the sixteen personality factors questionaire (16PF). Champain (III.) 1970.*
12. *Celiker R, Kutsal YG, Oy B, Onur O, Gurgey A. Depression in children with hemophilic arthropathy and poliomyelitis: a preliminary report. Turk J Pediatr 2000 Jan-Mar 42:1 27-30.*
13. *Evans M, Cottrell D, Shiach C. Emotional and behavioural problems and family functioning in children with haemophilia: a cross-sectional survey. Haemophilia 2000 Nov 6:6 682-7.*
14. *Hathaway S, McKinley J. Minnesota multiphasic personality inventory manual. N.Y. 1951*
15. *Jacobs S. Comparative psychological studies on disease management and attitude to life in patients with hemophilia with special reference to their motor disabilities. Z. Psychosom. Med. Psychoanal. 1977 Apr-Jun 23:2 119-31.*
16. *Jones Q.J, Garsia R.J, Wu R.T, Job R.F, Dunn S.M. A controlled study of anxiety and morbid cognitions at initial screening for human immunodeficiency virus (HIV) in a cohort of people with haemophilia. J Psychosom Res 1995 Jul 39:5 597-608.*
17. *Kipnowski A. Strategies for coping with chronic disease. Study of adult hemophiliacs. Z Gerontol 1980 Sep-Oct 13:5 458-67.*
18. *Markova I, Macdonald K, Forbes C. Impact of haemophilia on child-rearing practices and parental co-operation. J Child Psychol Psychiatry 1980 Apr 21:2 153-55.*
19. *Parish KL, Cotton D, Huszti HC, Parsons JT. Safer sex decision-making among men with haemophilia and HIV and their female partners. Haemophilia 2001 Jan 7:1 72-81.*
20. *Parsons J.T, Butler R, Kocik S, Norman L, Nuss R. The role of the family system in HIV risk reduction: youths with hemophilia and HIV infection and their parents. Adolescent Hemophilia Behavioral Intervention Evaluation Project (HBIEP) Study Group. J Pediatr Psychol 1998 Feb 23:1 57-65.*
21. *Santavirta N, Bjorvell H, Solovieva S, Alaranta H, Hurskainen K, Konttinen YT. Coping strategies, pain, and disability in patients with hemophilia and related disorders. Arthritis Rheum 2001 Feb 45:1 48-55.*
22. *Saviolo-Negrin N, Cristante F, Zanon E, Canclini M, Stocco D, Girolami A. Psychological aspects and coping of parents with a haemophilic child: a quantitative approach. Haemophilia 1999 Jan 5:1 63-8.*
23. *Spielbreger C.D. Anxiety as an emotional state // Anxiety: Current trends in theory and research. N:5, 1972, v 1, p 24-55*
24. *Steele R.G, Tripp G, Kotchick B.A, Summers P, Forehand R. Family members' uncertainty about parental chronic illness: the relationship of hemophilia and HIV infection to child functioning. Pediatr Psychol 1997 Aug 22:4 577-91.*
25. *Triemstra A.H, Van der Ploeg H.M, Smit C, Briet E, Ader H.J, Rosendaal F.R. Well-being of haemophilia patients: a model for direct and indirect effects of medical parameters on the physical and psychosocial functioning. Soc. Sci. Med. 1998 Sep 47:5 581-93.*
26. *Zung W.W.K., SDS;1965.*

# Гемореологический профиль больных раком желудка и его изменение под влиянием химиотерапии

*А.В. Муравьев[1], С.В. Чоporов[2], Е.В. Ройтман[3], А.А. Маймистова[1]*

*Ярославский государственный педагогический университет[1], Ярославль; Областной онкологический диспансер[2], Ярославль; Российский Научный Центр Хирургии РАМН[3], Москва*

# Hemorheological profile in patients with gastric cancer and its changes under chemotherapy

*A.V. Muravyov[1], S.V. Choporov[2], E.V. Roitman[3], A.A. Maimistova[1]*

*State Pedagogical University[1], Yaroslavl; Oncological regional dispensary[2], Yaroslavl; Russian Research Centre of Surgery RAMS[3], Moscow*

Hematocrit values from 35 to 40% are optimal range for oxygen transport after single chemotherapy administration in patients with gastric cancer. Hematocrit low 30% is critical.

***Key words:*** *hemorheological profile — microrheological red cell properties — gastric cancer — chemotherapy.*

## ВВЕДЕНИЕ

При онкологических заболеваниях выявляются заметные сдвиги гемореологических параметров, в частности, при множественной меланоме и раке груди наблюдается увеличение вязкости плазмы, а при метастазировании опухолей — увеличение вязкости крови [9, 20]. Изменение вязкости цельной крови при этих заболеваниях необходимо интерпретировать с учетом того, что показатель гематокрита у таких пациентов обычно снижен, а ригидность эритроцитов часто повышена [20]. Эти два фактора — низкий гематокрит и высокая ригидность эритроцитов — частично компенсируют друг друга, что подтверждает существование авторегуляторного механизма вязкости крови, когда изменения одних факторов, определяющих текучесть крови, могут быть компенсированы перестройкой других реологических характеристик [16].

Одним из методов лечения рака желудка является химиотерапия [5, 7, 11, 12, 13, 14, 18]. Процедура химиотерапии и применяемые при этом препараты могут существенно сказаться на реологической картине крови. Изменение текучести может осуществляться двумя путями: 1) за счет гемодилюции (поскольку препарат вводится с большим объемом физраствора или раствора глюкозы) и 2) путем прямого действия препарата на клеточные функции [4, 6, 8] и на микрореологическое поведение эритроцитов — их агрегацию и деформацию.

Целью настоящего исследования было изучение изменений показателей гемореологического профиля у больных раком желудка при однократном введении препаратов химиотерапии — цисплатина и 5-фторурацила.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В двух группах больных раком желудка оценивали изменения макро- и микрореологических характеристик крови при однократном введении с лечебной целью препарата химиотерапии: в первой группе (n = 21) пациентам внутривенно медленно в 500 мл раствора глюкозы в течение трех часов вводили цисплатин в дозе 60 мг; во второй группе (n = 19) пациенты получали 5-фторурацил (5-ФТ) в дозе 500 мг внутривенно в 400 мл раствора глюкозы в течение трех часов. Пробы крови в объеме 5 мл отбирали у всех больных из локтевой вены до и после введения препарата на пике его кинетики. В качестве антикоагулянта использовали гепарин (10 IE).

Исследовали: вязкость цельной крови при высоких и низких скоростях сдвига; вязкость плазмы; рассчитывали относительную вязкость крови и вязкость, скорректированную на гематокрит 40%; измеряли вязкость суспензии в буферном растворе с гематокритом 40%. Все измерения выполняли при комнатной температуре на полуавтоматическом капиллярном вискозиметре при шести скоростях сдвига [2]. Это позволило построить кривую течения **(рис. 1)**, где вязкость крови хорошо описывается моделью степенного закона, что подтверждало ее неньютоновское поведение. Приведено отношение скорости сдвигового течения (точечная диаграмма Microsoft Excel). Достоверность представления экспериментальных данных, полученных на полуавтоматическом вискозиметре, очень высока — $R^2 = 0{,}9939$.

Коэффициент вариации при измерении вязкости не превышал 1% (десять повторных измерений одной пробы крови). Измеряли концентра-

*Таблица 1.*

**Макрореологические характеристики крови у онкологических больных (n=21) до и после инфузии цисплатина (M±m)**

| Показатели | До введения цисплатина | После введения цисплатина |
|---|---|---|
| Вязкость крови (мПа·с) (τ=1,8 мПа) | 3,85±0,14 | 3,16±0,12* |
| Вязкость крови (мПа·с) (τ=0,18 мПа) | 8,42±0,37 | 5,86±0,10** |
| Вязкость плазмы (мПа·с) | 1,80±0,03 | 1,60±0,02* |
| Ht (%) | 36,30±0,60 | 32,10±0,85* |
| Ht/η | 9,43±0,30 | 10,20±0,32* |
| $ВК_1кор.Ht_{40\%}$ (мПа·с) | 4,24±0,06 | 3,94±0,07* |
| Относительная вязкость (τ=1,8 мПа) | 2,20±0,05 | 1,98±0,06* |

*Примечание:* ** — различия достоверны при p<0,05; ** — различия достоверны при p<0,01; τ — напряжение сдвига; Ht/η — отношение гематокрита к вязкости крови (при τ=1,8 мПа); $ВК_1кор.Ht_{40\%}$(мПас) — вязкость крови, скорректированная на показатель гематокрита, равный 40%.*

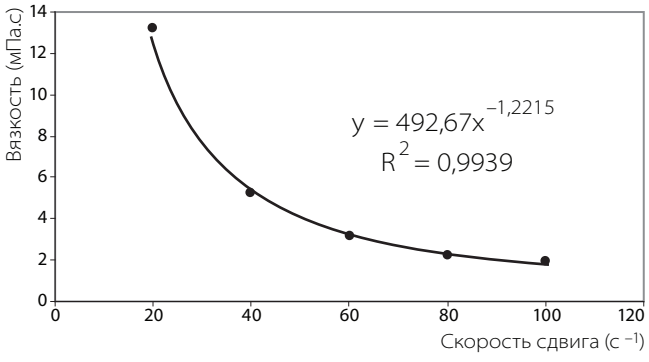



**Рис. 1.** Представление кривой течения крови как неньютоновской жидкости степенного закона.

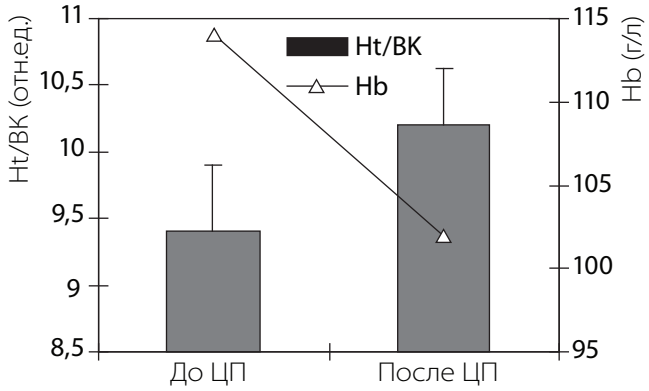



**Рис. 2.** Изменение показателя реологической эффективности транспорта кислорода (Ht/ВК) и гемоглобина у больных под влиянием инфузии цисплатина (ЦП).

цию гемоглобина (Hb) цианметгемоглобиновым методом; показатель гематокрита (Ht) определяли путем центрифугирования; рассчитывали среднюю концентрацию Hb в эритроцитах (МСНС); уровень общего белка плазмы определяли биуретовым методом; агрегацию эритроцитов измеряли двумя методами: 1) с помощью автоматического агрегометра (Myrrene — Германия), который позволяет регистрировать четыре индекса агрегации и 2) путем прямой микроскопии суспензий эритроцитов в аутологичной плазме. Последний метод, включающий компьютерную регистрацию процесса агрегатообразования, позволяет получить общий показатель агрегации (ПА), число клеток, приходящихся на один агрегат и скорость образования агрегатов (СОА). Выявлена значимая положительная корреляция (r = 0,840) между величинами агрегации, полученными двумя разными (указанными выше) методами. Статистическую обработку результатов проводили, используя табличный редактор Excel.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### 1. Изменение параметров гемореологического профиля при однократном введении цисплатина

#### *Макрореологические характеристики*

Вязкость цельной крови заметно снижалась после введении цисплатина: при высоких скоростях сдвига на 18% (p<0,05), а при низких — на 30% (p<0,01) **(табл. 1)**.

Основная причина уменьшения вязкости крови может быть связана с умеренной гемодилюцией, поскольку Ht достоверно (на 12%) снижался. Хотя и вязкость плазмы существенно (на 11%) снижалась, однако ее вклад в изменения вязкости цельной крови в этих условиях, вероятно, был меньше, на что указывало отсутствие достоверной корреляции между значениями вязкости крови и плазмы, тогда как между величинами вязкости крови и Ht была выявлена значимая корреляция (r = 0,684). Можно полагать, что гемодилюция, вызванная инфузией препарата (при одновременном введении большого объема физраствора с глюкозой), является основной причиной снижения вязкости крови при высоких скоростях сдвигового течения.

Выраженное снижение вязкости крови при относительно низких скоростях сдвига после

*Таблица 2.*

**Микрореологические характеристики крови у онкологических больных (n=21) до и после инфузии цисплатина (M±m)**

| Показатели | До инфузии исплатина | После инфузии |
|---|---|---|
| МСНС (г%) | 31,96±0,62 | 31,61±0,87 |
| Индекс ригидности эритроцитов (Тк) (отн.ед.) | 0,743±0,020 | 0,744±0,040 |
| Показатель агрегация эритроцитов (отн.ед.) | 0,460±0,040 | 0,285±0,043* |
| Число эритроцитов/агрегат | 6,23±0,12 | 5,60±0,14* |
| САО (отн.ед.) | 0,042±0,004 | 0,031±0,003* |

*Примечание: * — различия достоверны при p<0,05; Тк — индекс ригидности эритроцитов; МСНС — средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах; САО — скорость агрегатообразования эритроцитов.*

*Таблица 3.*

**Макрореологические характеристики крови у онкологических больных (n=19) до и после инфузии 5-фторурацила (M±m)**

| Показатели | До введения 5-ФТ | После введения 5-ФТ |
|---|---|---|
| Вязкость крови (мПа·с) (τ=1,8 мПа) | 3,11±0,12 | 2,62±0,07* |
| Вязкость крови (мПа·с) (τ=0,18 мПа) | 8,08±0,19 | 7,13±0,15* |
| Вязкость плазмы (мПа·с) | 1,71±0,043 | 1,66±0,047 |
| Ht (%) | 34,53±1,14 | 32,80 ±1,12 |
| ВК40 (мПа·с) | 3,61±0,10 | 3,17±0,09* |
| Hb (г/л) | 116,84±4,43 | 102,9±2,75 |
| Ht/η | 11,13±0,36 | 12,63±0,60 |
| Относительная вязкость (τ=1,8 мПа) | 1,82±0,06 | 1,58±0,05* |

*Примечание: * — различия достоверны при p<0,05; τ — напряжение сдвига; Ht/η — отношение гематокрита к вязкости крови (при τ=1,8 мПа); ВК-1кор.Ht40%(мПас) — вязкость крови, скорректированная на показатель гематокрита, равный 40%.*

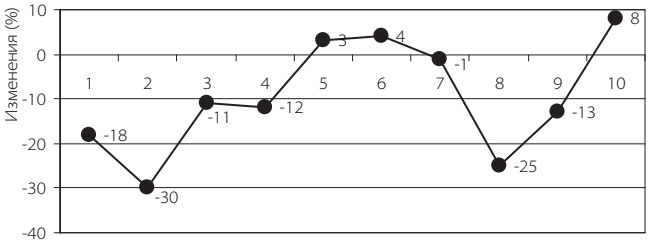



**Рис. 3.** Гемореологический профиль больных после введения цисплатина (изменения в % по отношению к уровню показателей до применения препарата). **1** — вязкость крови при высоких скоростях сдвига; **2** — вязкость крови при относительно низких скоростях сдвига; **3** — вязкость плазмы; **4** — показатель гематокрита; **5** — вязкость суспензии эритроцитов; **6** — индекс ригидности эритроцитов (Тк); **7** — МСНС; **8** — усредненный показатель агрегации эритроцитов (по трем характеристикам); **9** — содержание общего белка плазмы; **10** — отношение Ht/η как показатель реологической эффективности транспорта кислорода кровью.

инфузии цисплатина, кроме уменьшения вязкости плазмы и Ht, вероятно, было обусловлено более низкой агрегацией эритроцитов. О возможном влиянии на вязкость крови агрегации эритроцитов в этих условиях свидетельствовало наличие корреляций между вязкостью крови и ПА (r = 0,610; p<0,05), САО и вязкостью (r = 0,605; p<0,05) и размером агрегатов и вязкостью (r = 0,595; p<0,05).

При инфузии цисплатина более выраженное снижение вязкости крови по сравнению со снижением Ht способствовало тому, что показатель реологической эффективности транспорта кислорода кровью (отношение Ht/η) достоверно (p<0,05) повышался (на 8%). Однако уменьшение концентрации Hb (в среднем на 10%) могло нивелировать это реологическое преимущество из-за снижения кислородной емкости крови **(рис. 2)**.

О равномерном вкладе в текучесть крови Ht и вязкости плазмы свидетельствовали показатели вязкости крови, скорректированные на стандартный гематокрит (Ht = 40%) и величина относительной вязкости: они заметно снижались (на 7 и 10%, соответственно) по сравнению с их величинами до инфузии цисплатина **(табл. 1)**.

***Микрореологические характеристики***

При анализе микрореологической части гемореологического профиля больных, получавших цисплатин, было установлено, что только агрегация

*Таблица 4.*

**Микрореологические характеристики крови у онкологических больных (n=19) до и после инфузии 5-фторурацила (M±m)**

| Показатели | До введения 5-ФТ | После введения 5-ФТ |
|---|---|---|
| МСНС (г%) | 33,97±0,86 | 31,21±1,27 |
| Индекс ригидности (Tk) (отн.ед.) | 0,616±0,022 | 0,505±0,018* |
| ПА (отн.ед.) | 0,354±0,56 | 0,280±0,051 |
| Число RBC/агрегат | 6,15±0,22 | 6,14±0,25 |
| САО (отн.ед.) | 0,032±0,006 | 0,028±0,005 |

*Примечание: * — различия достоверны при p<0,05; Tк — индекс ригидности эритроцитов; МСНС — средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах; САО — скорость агрегатообразования эритроцитов.*

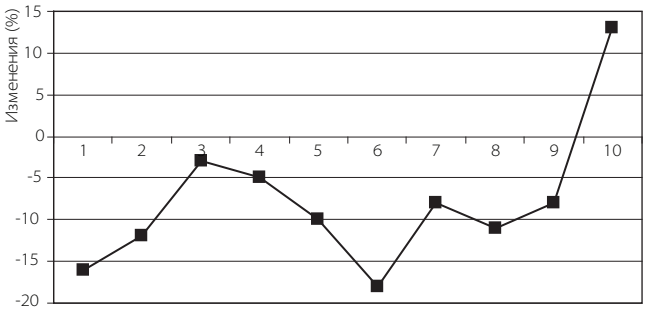



**Рис. 4.** Гемореологический профиль больных после введения фторурацила (изменения в % по отношению к уровню показателей до применения препарата). **1** — вязкость крови при высоких скоростях сдвига; **2** — вязкость крови при относительно низких скоростях сдвига; **3** — вязкость плазмы; **4** — показатель гематокрита; **5** — вязкость суспензии эритроцитов; **6** — индекс ригидности эритроцитов (Tk); **7** — МСНС; **8** — усредненный показатель агрегации эритроцитов (по трем характеристикам); **9** — содержание общего белка плазмы; **10** — отношение Ht/η как показатель реологической эффективности транспорта кислорода кровью.

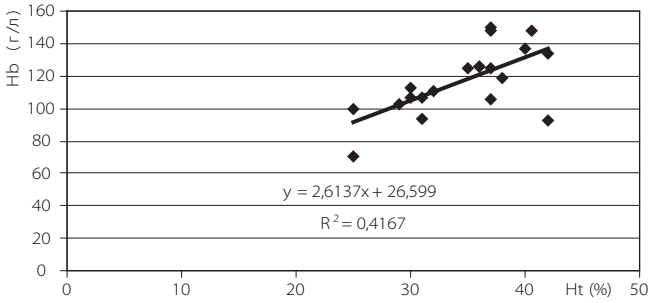



**Рис. 5.** Взаимосвязь между содержанием гемоглобина и показателем гематокрита у пациентов с раком желудка.

эритроцитов менялась существенно и достоверно **(табл. 2)**.

В целом показатели, характеризующие деформируемость эритроцитов, до и после введения цисплатина существенно не различались **(табл. 2)**. На **рисунке 3** приведен характерный гемореологический профиль у пациентов после введения цисплатина.

## 2. Изменение параметров гемореологического профиля при однократной инфузии 5-фторурацила

Анализ динамики параметров гемореологического профиля показал, что вязкость крови, измеренная при высоких скоростях сдвига (>200 с $^{-1}$), снижалась после инфузии 5-ФТ на 16%, различия были статистически достоверными (p<0,01) по сравнению с уровнем показателя до введения препарата **(табл. 3)**.

Несколько меньше менялась вязкость крови при относительно низкой скорости сдвига (20 с $^{-1}$): по сравнению с уровнем до инфузии 5-ФТ она снижалась на 12% (p<0,05). Вязкость крови, приведенная к стандартному гематокриту 40%, также снижалась на 12% (p<0,05). Практически параллельно изменялась и относительная вязкость **(табл. 3)**. Следовательно, Ht и вязкость плазмы примерно в одинаковой мере оказывали влияние на реологическое поведение цельной крови и не являлись единственными факторами, определявшими ее снижение при химиотерапии 5-ФТ.

Вместе с тем между вязкостью крови (200 с $^{-1}$) и Ht установлена значительная корреляция (r = 0,726). Из этого следует, что сама по себе вязкость крови на 53% зависит от концентрации эритроцитов. Однако если она практически не менялась, то сдвиг текучести крови после инфузии 5-ФТ зависел от других факторов. Не объясняет прирост текучести цельной крови и изменение ее второго важного фактора — вязкости плазмы, она тоже оставалась без изменений **(табл. 3)**. При этом относительная вязкость крови снижалась после введения 5-ФТ на 14% (p<0,02). Коэффициент корреляции между вязкостью крови и плазмы составил 0,493. Это означает, что текучесть цельной крови примерно на 24% зависит от плазменного фактора.

В этих условиях индекс ригидности эритроцитов снижался на 18% (p<0,05) после введения фторурацила. Вязкость цельной крови существенно

коррелировала с характеристиками деформируемости эритроцитов, поскольку индекс жесткости коррелировал с ВК с коэффициентом 0,764. Следовательно, можно заключить, что при высоких скоростях сдвига изменение вязкости цельной крови в значительной мере зависело от деформируемости эритроцитов.

Агрегация эритроцитов заметно уменьшалась при введении 5-ФТ (**табл. 4**), однако ее вклад в вязкость крови в этих условиях был незначителен: коэффициент корреляции между вязкостью и показателем агрегации не превышал 0,218.

В целом, при инфузии фторурацила в дозе 500 мг, также как и при введении цисплатина в дозе 50 мг, все основные характеристики гемореологического профиля менялись положительно, что свидетельствовало о повышении текучести крови в целом и приросте ее транспортного потенциала (**рис. 4**).

В условиях химиотерапии у пациентов обычно происходит снижение содержания Hb. Возникает вопрос об оптимальном Ht для транспорта кислорода в этих условиях.

Как можно видеть (**рис. 5**), между Hb и Ht установлена значимая положительная корреляция (r = 0,647).

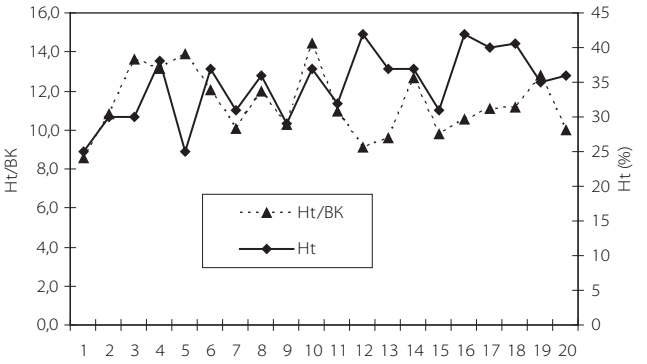



**Рис. 6.** Соотношение индивидуальных значений гематокрита и показателя эффективности транспорта эритроцитов (отношение Ht/ВК) у больных после введения цисплатина.

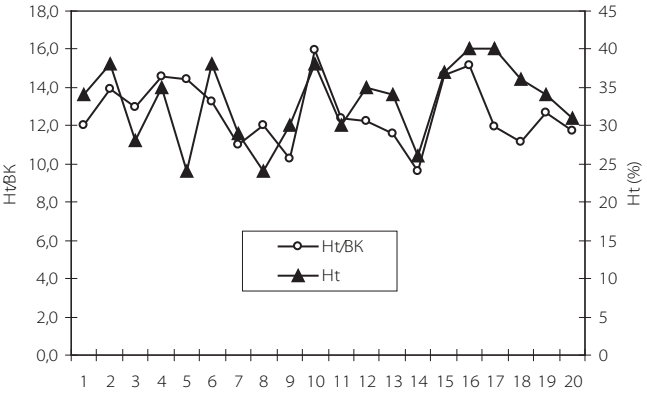



**Рис.7.** Соотношение индивидуальных значений гематокрита и показателя эффективности транспорта эритроцитов (отношения Ht/ВК) у больных после 5-фторурацила.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют о том, что у больных раком желудка под влиянием химиотерапии цисплатином в дозе 60 мг происходило повышение текучести цельной крови как за счет изменения в макрореологической части профиля (Ht и вязкость плазмы), так и за счет позитивных сдвигов микрореологических свойств самих эритроцитов, в первую очередь их агрегации.

Несмотря на снижение числа клеток и Hb, эффективность транспорта кислорода кровью не только не уменьшалась, но и возрастала за счет повышения текучести крови. Анализ показал, что максимальная эффективность транспорта кислорода была зарегистрирована при Ht = 37%. У здоровых лиц эта величина находится в диапазоне от 40 до 44% [3, 19].

В условиях химиотерапии обычно происходит снижение концентрации Hb, причем корреляция между двумя «родственными» гематологическими характеристиками — гематокритом и гемоглобином — у таких больных заметно меньше, чем у здоровых лиц, у которых она достигает 0,820 [1]. Это означает, что изменение концентрации гемоглобина в крови на 67% обусловлено варьированием гематокрита. У онкобольных эти цифры значительно ниже: r = 0,539, а коэффициент детерминации (Д = $r^2$ * 100%) составлял только 29%. После инфузии препаратов (цисплатин или 5-фторурацил) уровень Hb снижался до 103,0±2,8 г/л, что расценивается как критический уровень [1]. Однако расчет величины средней концентрации Hb в эритроците (МСНС) показал, что она составила в среднем 32,3 г% и достоверно не снижалась при инфузии препарата.

Известно, что гемодилюция (Ht >32%) не приводит к нарушению оксигенации тканей [10, 15, 17]. Действительно, у пациентов после инфузии препаратов эффективность транспорта эритроцитов в среднем возрастала на 8–13%.

Как можно видеть (**рис. 6**), только в зоне величины Ht около 35% наблюдали совпадение ее с величиной эффективности транспорта эритроцитов. При более высоких или низких концентрациях эритроцитов в крови ее транспортный потенциал снижался либо из-за нарастания вязкости цельной крови, либо из-за снижения деформиру-

емости эритроцитов. Наибольшее число низких индивидуальных значений эффективности транспорта эритроцитов наблюдали при Ht ниже 30%.

При применении в качестве химеотерапии 5-фторурацила транспортный потенциал крови был оптимизирован при Ht от 35 до 40%. Критической была величина гематокрита 30% (**рис. 7**), ниже которой, так же как и в группе больных, получавших цисплатин, наблюдалось заметное снижение эффективности транспорта эритроцитов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследование реологической картины крови больных раком желудка в условиях однократной химиотерапевтической процедуры (цисплатин или 5-ФТ) показало, что оптимальный гематокрит для эффективного транспорта эритроцитов и кислорода находился в диапазоне от 35 до 40%, а критическая величина снижения концентрации эритроцитов составляла 30%.

## ЛИТЕРАТУРА


1. *Бредер В.В., Горбунова В.А., Бесова Н.С. Анемия при злокачественных опухолях // Современная онкология. — 2002. — Т. 4, № 3. — P. 134-142.*
2. *Муравьев А.В., Туров В.Е., Колбаско И.В. и соавт. Новый капиллярный полуавтоматический вискозиметр // Материалы междунар. конф. «Гемореология в микро- и макроциркуляции». — Ярославль, 2005. — С. 28.*
3. *Муравьев А.В., Зайцев Л.Г., Муравьев А.А. и соавт. Оптимальный гематокрит в норме и патологии // Материалы междунар. конф. «Гемореология в микро- и макроциркуляции». — Ярославль, 2005. — С. 17.*
4. *Щепеткин И.А., Плотников В.М., Кагия В.Т. Влияние производных платины на активность микросомных NADPH-оксидоредуктаз // Вопросы медицинской химии. — 2001. — № 4. — С. 34-43.*
5. *Bouche O., Raoul J., Bonnetain F. Randomized Multicenter Phase II Trial of a Biweekly Regimen of Fluorouracil and Leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 Plus Cisplatin, or LV5FU2 Plus Irinotecan in Patients With Previously Untreated Metastatic Gastric Cancer: A Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study-FFCD 9803 // J. Clin. Oncology. — 2004. — Vol. 15. — P. 4319-4328.*
6. *Cemazar R., Miclavcic D., Mir L.M. et al. Electrochemotherapy of tumours resistant to cisplatin: a study in a murine tumour model // Eur. J. Oncology. — 2001. — Vol. 37, № 9. — P. 1166-1172.*
7. *De Lena M., Lorusso V., Latorre A. et al. Paclitaxel, cisplatin and lonidamine in advanced ovarian cancer. A phase II study // Eur. J. Oncology. — 2001. — Vol. 37, № 3. — P. 364-368.*
8. *Dempke W., Voigt W., Grothey A., Schmoll H.J. Preferential repair of the N-ras gene in K 562 cells after exposure to cisplatin // Anticancer Drugs. — 1999. — Vol. 10, № 6. — P. 545-549.*
9. *Dintenfass L. Blood viscosity, hyperviscosity and hyperviscosaemia. — Melbourne: MTP Press, 1986. — 482 p.*
10. *Fonay K., Zambo K., Radnai B. Effect of high blood viscosity on pulmonary circulation: data optimal hematocrit in patients with hypoxic polycythamia secondary // Clin. Hemorheol. — 1995. — Vol. 15, № 3. — P. 552-556.*
11. *Greijer A.E., de Jong G.L., Scheffer A. et al. Hypoxia-induced acidification causes mitoxantrone resistance not mediated by drug transporters in human breast cancer cells // Cellular Oncology. — 2005. — Vol. 27, № 1. — P. 43-49.*
12. *Huguenin P., Beer K.T., Allal A. Concomitant Cisplatin Significantly Improves Locoregional Control in Advanced Head and Neck Cancers Treated With Hyperfractionated Radiotherapy // J. Clin. Oncology. — 2004. — Vol. 15. — P. 4665-4673.*
13. *Kuropkat C., Griem K., Clark J. et al. Severe cardiotoxicity during 5-fluorouracil chemotherapy: a case and literature report //Am. J. Clin. Oncology. — 1999. — Vol. 22, № 5. — P. 466-470.*
14. *Langman M.J., Dunn J.A., Whiting J.L. et al. Prospective, double-blind, placebo-controlled randomized trial of cimetidine in gastric cancer. British Stomach Cancer Group // Br. J. Cancer. — 1999. — Vol. 81, № 8. — P. 1356-1362.*
15. *Messmer K. Hemodilution // Surg. Clin. North. Am. — 1982. — Vol. 5. — P. 659-664.*
16. *Muravyov A.V., Meiselman J.H., Yakusevich V.V., Zamishlayev A.V. Effects of antihypertensive therapy on hemorheological profiles in female hypertensive patients with initially low or high whole blood viscosity // Clinical Hemorheology and Microcirculation. — 2002. — Vol. 26. — P. 125-135.*
17. *Murray J., Escobar E. Circulatory effects of blood viscosity comparison of methemoglobinemia and anemia // J. Appl. Physiol. — 1973. — Vol. 35. — P. 111-116.*
18. *Niho S., Kubota K., Goto K. et al. Triplet chemotherapy with vinorelbine, gemcitabine, and cisplatin for advanced non-small cell lung cancer: a phase II study // Br. J. Cancer. — 2002. — Vol. 87, № 12. — P. 1360-1364.*
19. *Stoltz J.F., Donner M., Muller S., Larcan A. Hemorheology in clinical practice. Introduction to the notion of hemorheologic profile // J. Mal. Vasc. — 1991. — Vol. 6. — P. 261-270.*
20. *Tempelhoff G.-F., Schönmann N., Heilmann L. et al. Prognostic role of plasma viscosity in breast cancer // Clinical Hemorheology and Microcirculation. — 2002. — Vol. 26, № 1. — P. 55-61.*

# Хронический синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови у пациентов с атеросклеротической гангреной нижних конечностей

*В.В. Кузьмин[1], Л.Н. Юрченко, Е.Ю. Гусев, Н.А. Царегородцева, Н.В. Зотова, Ю.А. Копалова*
*Уральская государственная медицинская академия[1], Екатеринбург; Институт иммунологии и физиологии УрО РАН*

# Chronic disseminated intravascular coagulation in patients with atherosclerotic gangrene of lower extremities

*V.V. Kuzmin[1], L.N. Yurchenko, E.Yu. Gusev, N.A. Tsaregorodzeva, N.V. Zotova, J.A. Kopalova*
*Ural State Medical Academy[1], Ekaterinburg; Institute of Immunology and Physiology of Ural Division RAS*

Hemostasis in 60 patients with lower extremities critical ischemia (LECI) before and after lower extremity amputation was studied. It has been shown grow progressively LECI accompanied by abnormalities in blood coagulability with DIC formation (subcompensated stage). Hemostasic damages after amputation are risk factor for pulmonary embolism in postoperative period. Efficient anticoagulant therapy for patient with chronic obliterating diseases of lower extremities arteries is required. The therapy is necessary to decrease morbidity and lethality such patients in postoperative period.

***Key words:*** *DIC — hemostasis — lower extremities critical ischemia.*

## ВВЕДЕНИЕ

Различные формы нарушений свертывания крови занимают важное место в патогенезе многих заболеваний. Например, у больных с распространенным атеросклеротическим процессом отмечают увеличение содержания фибриногена, снижение антитромбогенной активности сосудистой стенки и фибринолиза, а также увеличение адгезии и агрегации тромбоцитов [1, 2, 3]. Развивающиеся атеросклеротические изменения с развитием фиброзной бляшки и ее разрывом, а также эрозией эндотелия без разрыва фиброзной бляшки сопровождаются наложением тромботических масс в месте повреждения с возможным образованием тромба [18, 20]. Тромбообразование в месте повреждений связано с активацией системы свертывания крови, что происходит по двум путям: внешнему и внутреннему. Главную роль в тромбогенности атеросклеротических повреждений у человека приписывается внешнему пути, где ключевым компонентом является тканевой фактор свертывания, который ответственен за инициацию коагуляционного каскада [12, 14, 21]. Окклюзия тромбом кровеносного сосуда в месте атеросклеротического повреждения и сужения сосуда является главной причиной таких осложнений атеросклероза, как инфаркт миокарда, инсульт, острая артериальная ишемия конечности [7, 19, 20].

Хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) обусловлены системным атеросклерозом с поражением аорты и артерий нижних конечностей [15]. Большинство больных с артериальной недостаточностью нижних конечностей имеют поражения артерий в нескольких анатомических зонах конечности. На измененных артериях при ХОЗАНК наблюдается формирование плотных гомогенных и кальцинированных атеросклеротических бляшек [16,18]. Гемостаз при критической ишемии нижних конечностей (КИНК) претерпевает такие же изменения, как и при других осложненных формах течения атеросклеротического процесса, а именно: отмечается гиперкоагуляция, гиперфибриногенемия, повышеная адгезия и агрегация тромбоцитов. У больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей сосудистая стенка в значительной степени утрачивает способность выделять в кровь антитромбогенные субстанции в ответ на локальную гипоксию. В таких условиях создается реальная угроза развития внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования [1,16]. Несмотря на интенсивную медикаментозную терапию, довольно часто декомпенсация кровообращения продолжает прогрессировать и нередко вынуждает хирургов производить высокую ампутацию конечности, которая у больных пожилого и старческого возраста приводит к значительной летальности — 21–44% [3, 4, 6].

Целью работы явилось изучение состояния системы гемостаза у больных с КИНК с исходом в гангрену при операции высокой ампутации нижней конечности в пред- и послеоперационном периодах.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проспективное контролируемое исследование проведено у 60 пациентов (46 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 50 до 86 (в среднем 67,7±9,2) лет с критической ишемией нижних конечностей за период с 2003 по 2005 гг. в ГКБ № 40, ГКБ № 7 и Дорожной больнице г. Екатеринбурга. В связи с прогрессированием КИНК с исходом в гангрену у пациентов была проведена операция ампутации нижней конечности на уровне бедра. Критерий исключения: пациенты с гангреной нижней конечности с нейропатическим типом поражения на фоне сахарного диабета, а также пациенты, принимающие до операции непрямые антикоагулянты. Больные имели сопутствующую патологию сердечно-сосудистой, центральной нервной и дыхательной систем. По тяжести состояния они соответствовали III-IV классу анестезиологического риска (ASA). В послеоперационном периоде пациентам проводили профилактическую антикоагулянтную терапию: подкожно вводили нефракционированный гепарин в дозе 10–15 тыс. ед./сут. или низкомолекулярный гепарин (фраксипарин) в дозе 0,3 мл/2850 МЕ в течение 5-10 суток. Группу контроля (госпитальный контроль) составили 25 человек в возрасте 67,8±5,5 лет с дисциркуляторной энцефалопатией II степени без клинических признаков ХОЗАНК.

Для лабораторного контроля изучали наиболее информативные показатели системы гемостаза, отражающие основные этапы свертывания. Исследование гемостаза проводили утром до операции, на 2 и 5 сутки послеоперационного периода. Количество тромбоцитов в крови подсчитывали в камере Горяева методом фазово-контрастной микроскопии. Функциональную активность тромбоцитов оценивали с помощью гемолизат-агрегационного теста (ГАТ). Для более правильной оценки проводили перерасчет ГАТ на агрегационную активность одного тромбоцита (ААТ) по формуле: ААТ (%) = К/Б*100, где К — нормальное количество тромбоцитов, соответствующее полученному времени агрегации (определяется по таблице нормативных показателей), Б — истинное количество тромбоцитов в исследуемой плазме (подсчитывается в камере Горяева). Определение антитромбина-III (АТ-III), фибриногена (ФГ), тромбинового времени (ТВ), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и протромбинового времени (ПВ) проводили клотинговым методом с использованием автоматического анализатора Thrombolyzer Chrom фирмы «Behnk Electronic» (Германия). Фибринолитическую активность исследовали методом стимуляции лизиса эуглобулинов при активации каолином. Количество растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) определяли ортофенантролиновым тестом (FM-Test, Diagnostica Stago, Roche). Содержание Д-димеров изучали латексным методом (латекс-тест) (D-dimer Test, Diagnostica Stago, Roche).

Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики с вычислением среднего (M) и стандартного отклонения ($\sigma$) с применением t-критерия Стьюдента и однофакторного дисперсионного анализа. Для расчета полученных результатов использовали пакет прикладных программ «SPSS Base 7,5» для Windows.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении пациентов группы проспективного исследования до операции с контрольной группой наблюдали преобладание прокоагулянтной активности без существенного изменения антикоагулянтной активности со снижением ферментативного фибринолиза. Указанные изменения гемостаза подтверждались достоверным укорочением АЧТВ на 12,4% ($p<0,001$), увеличением уровня ФГ на 39,1% ($p<0,001$) и времени эуглобулинового лизиса на 58,2% ($p<0,001$). Уровень АТ-III, тромбиновое и протромбиновое время достоверно не отличались от таковых в контрольной группе. Одновременно в исследуемой группе по сравнению с контрольной отмечено увеличение в крови содержания циркулирующих растворимых фибрин-мономерных комплексов на 37,4% ($p<0,001$). Положительный результат латекс-теста на Д-димеры с концентрацией 3–6 мкг/мл получен в 46,8% случаев у пациентов группы проспективного исследования; в контрольной группе латекс-тест на Д-димеры был отрицательным. Достоверных различий в количестве тромбоцитов и их индуцированной агрегационной активности не выявлено, хотя отмечена некоторая тенденция к увеличению ААТ на 5,8% ($p=0,33$).

*Таблица 1.*

**Показатели гемостаза в пред- и послеоперационном периодах у пациентов с КИНК (M±σ)**

| Показатели (ед. изм.) | Контрольная группа (n=25) | До операции (n=60) | 2 сутки после операции (n=58) | 5 сутки после операции (n=56) |
|---|---|---|---|---|
| АЧТВ (сек.) | 40,1±2,8 | 34,9±3,2* | 34,5±3,5* | 34,9±3,4* |
| ТВ (сек.) | 16,6±1,3 | 16,5±2,9 | 17,2±2,9 | 17,4±3,1 |
| ПВ (сек.) | 13,5±1,3 | 13,8±1,3 | 14,0±1,5 | 14,0±1,5 |
| Эуглобулиновый лизис (мин.) | 26,7±16,7 | 57,1±23,6* | 62,1±20,9* | 63,6±24,5* |
| ФГ (г/л) | 2,87±0,68 | 4,79±1,51* | 4,83±1,26* | 4,85±1,24* |
| АТ-III (%) | 94,6±14,7 | 97,5±18,7 | 90,6±22,4 | 97,5±17,4 |
| РФМК (мкг/мл) | 6,2±1,1 | 9,9±2,3* | 10,3±2,0* | 10,7±2,2* |
| Количество тромбоцитов ($10^9$/л) | 173±24 | 179±42 | 187±56 | 192±56 |
| ГАТ (сек.) | 16,7±2,7 | 15,7±2,6 | 15,9±2,7 | 16,4±3,3 |
| ААТ (%) | 321,8±78,2 | 341,5±98,3 | 331,3±102,2 | 308,7±93,3 |

*Примечание: *p<0,001 — различия достоверны по сравнению с контрольной группой.*

Представленные лабораторные данные свидетельствуют о значительных нарушениях гемостаза, которые следует расценивать как форму хронического ДВС-синдрома в стадии субкомпенсации. Причиной активации коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза является прогрессирование атеросклероза с образованием и разрушением атеросклеротических бляшек, а также дегенеративно-воспалительные изменения эндотелия, что находит отражение в современной концепции воспаления в патогенезе атеротромбоза [5, 22]. Наблюдаемые изменения гемостаза у больных с тяжелой формой КИНК были обусловлены мультифокальным атеросклеротическим поражением сердечно-сосудистой системы. Так, 23,3% больных перенесли в прошлом острое нарушение мозгового кровообращения; ишемическая болезнь сердца обнаружена в 81,6% случаев; постинфарктный кардиосклероз — в 26,6%; нарушение сердечного ритма — в 35% (в том числе мерцательная аритмия — в 25%); нарушение проводимости миокарда — в 30%; дисциркуляторная энцефалопатия II и III степени — в 53,3% случаев.

Отягощающим фактором нарушения системы свертывания крови у обследованных больных было прогрессирование критической ишемии с появлением некрозов на стопе и некротических язв на голени, что сопровождалось развитием воспалительной реакции и выраженным болевым синдромом. До операции отмечены гипертермия и тахикардия свыше 90 мин.$^{-1}$ — в 58,3% (гипертермия выше 38°С — в 8,3%) и в 51,6% случаев, соответственно. Лейкоцитоз и скорость оседания эритроцитов в этой группе составили соответственно 11,1±3,5 тыс. (лейкоцитоз выше 12 тыс. — в 28,3% случаев) и 37±16 мм/час. Известно, что воспаление и болевой синдром сопровождаются экспрессией прокоагулянтной системы и агрегацией тромбоцитов, ухудшением реологических свойств крови и торможением фибринолитической системы в результате выброса в системный кровоток катехоламинов, тромбоксанов, прокоагулянтных простагландинов, острофазных белков, эндотелина 1 и фактора некроза опухоли [9,12,13]. Обнаруженная у больных с КИНК в 23,3% случаев анемия I и II степени, вероятно, обусловлена агрегацией и сладжированием эритроцитов в ишемизированной конечности, торможением гемопоэза в результате длительного воспалительного процесса, а также развитием микроангиопатической гемолитической анемии в результате ишемии и ДВС-синдрома [10, 17].

Исследования, проведенные на 2 и 5 сутки послеоперационного периода **(табл. 1)**, достоверных изменений коагуляционных параметров свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем крови и параметров тромбоцитарного гемостаза по сравнению с аналогичными параметрами до операции не выявили. Однако на 2 сутки отмечена тенденция к снижению фибринолитической активности (на 8,1%) и АТ-III (на 6,9%), увеличение числа больных с положительным латекс-тестом на Д-димеры (на 15,3%); на 5 сутки наблюдения количество тромбоцитов возрастало (на 6,8%) при снижении их агрегационной активности (на 9,6%). Следует обратить внимание, что на 5 сутки после операции нормализации в сис-

теме свертывания крови не наблюдали: сохранялись укороченное АЧТВ, высокая концентрация фибриногена и снижение времени лизиса сгустка, содержание циркулирующих в крови растворимых фибрин-мономерных комплексов оставалось на прежнем уровне, а Д-димеры были обнаружены в 41,4% случаев. Выявленные изменения параметров гемостаза в раннем послеоперационном периоде свидетельствовали о сохраняющемся хроническом ДВС-синдроме в стадии субкомпенсации, что может способствовать развитию тромбоэмболий и атеротромбозов при осложненном течении послеоперационного периода. Следовательно, образование окклюзирующего тромба в месте повреждения сосуда атеросклеротической бляшкой может явиться причиной развития острого коронарного синдрома и инсульта в послеоперационном периоде.

За время нашего исследования в послеоперационном периоде погибло 7 (11,6%) пациентов. Причины летальных исходов были следующими: послеоперационные инфекционные осложнения (сепсис у 2 пациентов — на 2-е и 4-е сутки; вентилятор-ассоциированная нозокомиальная пневмония у 1 пациента на 9-е сутки), сердечная недостаточность (2 пациентки — в первый час и на 1-е сутки после операции), тромботические осложнения (тромбоэмболия легочной артерии у 1 пациента на 7-е сутки; у 1 пациентки на 8-е сутки — ишемический инсульт). Следует отметить, что у больных с тромботическими осложнениями антикоагулянтная терапия была прекращена на 5 сутки после операции.

В свете современных представлений ДВС-синдром — это универсальный биологический и патологический процесс, играющий важную роль в патогенезе многих заболеваний, сопутствующих большинству критических и терминальных состояний организма [11]. Поддержанию или прогрессированию ДВС способствует повреждение клеточных мембран вследствие ишемии, сопровождающееся поступлением в кровоток тромбопластических субстанций, протеолитических ферментов и осколков клеточных мембран. Хронический ДВС-синдром по своей патогенетической сути отличается от острой и подострой форм ДВС-синдрома лишь тем, что он количественно менее выражен и растянут во времени. Отложение фибрина в капиллярах внутренних органов происходит более медленно и, в конечном итоге, приводит к нарушению микроциркуляции с развитием локальных тромбозов, тромбоэмболий и геморрагий [2, 8]. Поэтому воздействие на пациентов во время операции и в ближайшие дни послеоперационного периода таких провоцирующих факторов, как гипотония, гипоксия, болевой синдром, послеоперационная инфекция на фоне хронического ДВС-синдрома может способствовать повышению риска тромботических и тромбоэмболических осложнений. В связи с этим, важным остается вопрос о длительности назначения профилактической дозы прямых антикоагулянтов и возможности дальнейшего использования непрямых антикоагулянтов для коррекции гемостаза у этих больных в позднем послеоперационном периоде как в стационаре, так и в домашних условиях.

## ВЫВОДЫ

1. Прогрессирование критической ишемии нижних конечностей сопровождается нарушением свертываемости крови с формированием хронического ДВС-синдрома в стадии субкомпенсации.
2. Сохранение нарушения гемостаза после операции повышает риск развития тромбоэмболии легочной артерии и атеротромбозов при осложненном течении послеоперационного периода.
3. Рациональная антикоагулянтная терапия в раннем и позднем послеоперационном периодах создаст условия для уменьшения заболеваемости и летальности от тромботических осложнений у пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей.

## ЛИТЕРАТУРА


1. *Ананьева Н., Хренов А., Хаузер Ш. и соавт. Механизмы формирования тромба при атеросклерозе // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2002. — Т. 10, № 2. — С. 10-17.*
2. *Никитина Н.М., Киричук В.Ф., Егорова А.Н. Состояние антитромбогенной активности сосудистой стенки у больных стабильной стенокардией. Взаимосвязь с гемореологическими нарушениями // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2002. — Т. 10, № 2. — С. 33-36.*
3. *Стенка сосудов в атеро- и тромбогенезе / Под ред. Е.И. Чазова, В.Н. Смирнова. АМН СССР. — М.: Медицина, 1983. — 208 с.*
4. *Cuillot F. Atherothrombosis as a marker for disseminated atherosclerosis and a predictor of further ischemic events // Eur. Heart J. — 1999. — № 1. — P. 14-26.*

5. *Папаян Л.П. Современное представление о механизме регуляции свертывания крови // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2003. — Т. 14, № 2. — С. 7-11.*
6. *Hasenstab D., Lea H., Hart C.E. et al. Tissue factor overexpression in rat arterial neointima models thrombosis and progression of advanced atherosclerosis // Circulation. — 2000. — Vol. 101. — P. 2651-2657.*
7. *Кошкин В.М., Стойко Ю.М. Стратегия и тактика консервативной терапии больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2005. — Т. 11, № 1. — С. 132-135.*
8. *Чазов Е.И. Взгляд из прошлого в будущее // Тер. архив. — 2004. — Т. 76, № 6. — С. 8-15.*
9. *Савельев В.С., Кошкин В.М., Каралкин А.В., Тарковский А.А. Критическая ишемия нижних конечностей: определения понятия и гемодинамическая характеристика // Ангиология и сосудистая хирургия. — 1996. — № 3. — С. 84-90.*
10. *Савельев В.С., Кошкин В.М., Носенко Е.М. и соавт. Периферическая макрогемодинамика при облитерирующем атеросклерозе артерий нижних конечностей и сахарном диабете 2 типа // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2003. — Т. 9, № 1. — С. 9-20.*
11. *Адамчик А.С., Сушкевич Г.Н., Гришин Г.П., Крашутский В.В. Сравнительное изучение гемостаза в аорте и периферических венах у больных атеросклерозом артерий нижних конечностей // Гематол. и трансфузиол. — 1991. — № 11. — С. 10-12.*
12. *Береснев А.В., Сипливый В.А., Губский К.А. Осложнения и летальность после ампутации конечности по поводу атеросклеротической гангрены // Клин. хирургия. — 1987. — № 7. — С. 13-15.*
13. *Гавриленко А.В., Скрылев С.И. Хирургическое лечение больных с критической ишемией нижних конечностей при поражениях артерий бедренно-подколенно-берцового сегмента // Хирургия. — 2004. — № 8. — С. 22-26.*
14. *Кохан Е.П., Пинчук О.В., Марчик В.В. Ампутации конечностей при облитерирующих заболеваниях сосудов // Военно-медицинский журнал. — 1992. — № 8. — С. 23-25.*
15. *Карпов Ю.А., Сорокин Е.В., Фоличева О.А. Воспаление и атеросклероз: состояние проблемы и нерешенные вопросы // Сердце. — 2003. — Т. 2, № 4. — С. 190-192.*
16. *Ross H. Atherosclerosis — an inflammatory disease // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 340. — P. 115-126.*
17. *Лесков В.П., Затевахин И.И. Роль иммунной системы в патогенезе атеросклероза // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2005. — Т. 11, № 2. — С. 132-135.*
18. *Мчедлишвили Г.И. Гемореология в системе микроциркуляции: её специфика и практическое значение // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2002. — Т. 12, № 4. — С. 18-31.*
19. *Соловьев А.В., Ермолин Г.А., Сорока В.Р. Выделение превентивной гипофибронектинемии в диагностике развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови у больных инфарктом миокарда на этапе больничной реабилитации // Тер. архив. — 1993. — Т. 65, № 9. — С. 22-25.*
20. *Макацария А.Д., Мищенко А.Л., Бицадзе В.О., Маров С.В. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в акушерской практике. — М.: Триада-Х, 2002. — 496 с.*
21. *Архангельский А.В., Ковалев В.И. О синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания при инфаркте миокарда // Кардиология. — 1993. — № 8. — С. 37-40.*
22. *Крашутский В.В. ДВС-синдром в клинической практике // Клин. мед. — 1998. — № 3. — С. 8-14.*

# Возрастные особенности гемостаза в норме и при сахарном диабете I типа

*Е.И. Кондратьева, Г. А. Суханова, В.В. Новицкий, Е.Ю. Кретова, Е.В. Кириенкова, Т.А. Милованова, Н.Г. Гулиева*
*Сибирский государственный медицинский университет*

# Age peculiarities of hemostasis in norm and under diabetes type I

*E.I. Kondrat'eva, G.A. Sukhanova, V.V. Novitskiy, E.Yu. Kretova, E.V. Kirienkova, T.A. Milovanova, N.G. Gulieva*
*Siberian State Medical University*

Diabetes and its vascular complications are the medical and social-economic problem at all countries of the world. Recent studies are directed to investigate mechanisms of endotelial dysfunction development, making for development of micro- and macroangiopathies. To present days hemostasis in patients with diabetes in age aspects was not studied. It has been examined 335 humans, including 117 voluntaries and 118 patients with diabetes at the age of 11–50 years. It has been shown the increased activity of coagulation system against a background of chronic hyperglycemia, enhancing after 26 years. It has been revealed statistically significant difference of vascular-platelet hemostasis among patients of all age groups.

***Key words:*** *diabetes — coagulation — vascular-platelet hemostasis.*

## ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) характеризуется нарушением углеводного и липидного обменов, склонностью к кетоацидозу, развитием артериальной гипертензии. Метаболические нарушения приводят к изменению активности системы гемостаза, развитию сосудистых осложнений. СД сопровождается развитием протромботического состояния, что определяет риск развития сосудистых осложнений и является объектом интенсивного изучения. Несмотря на многочисленные исследования, причины нарушений гемостаза при СД до конца не изучены, а данные литературы достаточно противоречивы [1,2,5,7]. Особенности гемостаза в возрастном аспекте при данном заболевании не исследованы.

Цель исследования: изучить состояние коагуляционного и тромбоцитарно-сосудистого гемостаза в возрастном аспекте в норме и при СД I типа.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 335 человека, среди них 117 здоровых лиц и 118 детей, подростков и взрослых — больных СД I типа в возрасте от 11 до 50 лет, которые были разделены на 5 возрастных групп. В группу 1 вошли дети от 11 до 14 лет, в группу 2 — подростки от 15 до 18 лет. Взрослые в возрасте от 19 до 25 лет составили группу 3; от 26 до 40 лет — группу 4; от 40 до 50 лет — группу 5. Здоровые дети, подростки и взрослые не имели сердечно-сосудистой патологии, нарушений углеводного и липидного обменов. Больные с СД находились на лечении в эндокринологическом отделении детской больницы № 1 и областной клинической больнице г. Томска, а также в МСЧ № 81 г. Северска. Диагноз СД I типа устанавливался согласно классификации ВОЗ (1999) [6]. Характеристика больных представлена в **таблице 1.**

Исследование проводили в 3 этапа:

1 этап — характеристика гемостаза у здоровых людей в возрасте от 10 до 50 лет;

2 этап — сравнительный анализ больных СД I типа с контрольной группой (здоровые лица);

3 этап — характеристика гемостаза у больных СД I типа в возрастном аспекте.

Лабораторные исследования проводили в лаборатории клинической биохимии ЦМСЧ № 81 г. Северска (зав. — *Е.Ю. Кретова*). Материалом для исследования служила венозная и капиллярная кровь. Полученные данные в контрольных группах сравнивали с референтными значениями здоровых лиц [3]. Тромбоцитарный гемостаз оценивали по количеству тромбоцитов, индуцированной агрегации под влиянием адреналина, АДФ, ристомицина, коллагена на агрегометре «*Solar*» (Беларусь). Коагуляционный гемостаз оценивали по активированному частичному тромбопластиновому времени (АЧТВ), протромбиновому времени (ПВ), протромбиновому отношению (ПО), тромбиновому времени (ТВ) и уровню фибриногена (ФГ). Концентрацию ФГ определяли

*Таблица 1.*

**Характеристика больных с сахарным диабетом I типа (M±σ)**

| Группы | | Группа 1 11–14 лет n=30 | Группа 2 15–18 лет n=27 | Группа 3 19–25 лет n=26 | Группа 4 26–40 лет n=24 | Группа 5 41–50 лет n=12 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Пол | М | 17 | 14 | 11 | 12 | 4 |
| | Ж | 13 | 13 | 15 | 12 | 8 |
| Давность заболевания (годы) | | 5,0 ± 3,0 | 7,0 ± 3,0 | 21,0 ± 2,0 | 33,0 ± 5,0 | 45,0 ± 2,0 |
| Средний возраст (лет) | | 12,0 ± 1,0 | 16,0 ± 1,0 | 8,0 ± 4,0 | 10,0 ± 8,0 | 14,0 ± 11,0 |
| Гликированный гемоглобин $HbA_{1c}$ (%) | | 14,0 ± 4,0 | 16,0 ± 5,0 | 12,0 ± 5,0 | 10,0 ± 4,0 | 12,0 ± 4,0 |
| Диабетическая нефропатия (n) | Стадия микроальбуминурии | 1 | 9 | 5 | 3 | 2 |
| | Стадия протеинурии | 1 | – | 5 | 5 | 3 |
| Диабетическая ретинопатия (n) | | 6 | 8 | 11 | 7 | 7 |

*Таблица 2.*

**Показатели гемостаза у здоровых детей, подростков и взрослых (M±σ)**

| Показатель (нормальные значения) | Группа 1 11–14 лет n=32 | Группа 2 15–18 лет n=27 | Группа 3 19–25 лет n=14 | Группа 4 26–40 лет n=25 | Группа 5 40–50 лет n=12 | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Тромбоциты (180–360 × $10^9$ /л ) | 309,2 ± 6,2 | 281,4 ± 9,1 | 297,3 ± 5,1 | 264,5 ± 8,4 | 274,3 ± 18,1 | 0,001<br>$p_{1-3}$=0,003<br>$p_{1-5}$=0,029 |
| АЧТВ (28–38 сек.) | 32,3 ± 1,2 | 33,2 ± 1,1 | 33,4 ± 1,3 | 34,1 ± 1,2 | 33,2 ± 1,1 | 0,711 |
| ПВ (12–17 сек.) | 14,3 ± 0,2 | 15,6 ± 0,2 | 14,9 ± 0,4 | 14,1 ± 0,3 | 14,3 ± 0,3 | <0,001<br>$p_{1-2}$=0,001<br>$p_{2-5}$=0,03 |
| ПО (0,7–1,1) | 0,95 ± 0,02 | 1,01 ± 0,01 | 0,96 ± 0,02 | 0,98 ± 0,03 | 0,94 ± 0,02 | 0,035<br>$p_{1-2}$=0,03 |
| ТВ (14–17 сек.) | 17,2 ± 0,3 | 16,1 ± 0,2 | 16,3 ± 0,1 | 16,4 ± 0,2 | 16,3 ± 1,0 | 0,333 |
| Фибриноген (2–4 г/л) | 2,6 ± 0,1 | 2,7 ± 0,1 | 2,9 ± 0,1 | 2,8 ± 0,1 | 3,5 ± 0,1 | <0,001<br>$p_{1-5}$=0,001<br>$p_{2-5}$=0,001<br>$p_{4-5}$=0,002 |
| РФМК (0–4 мг/ 100 мл) | 3,5 ± 0 | 3,5 ± 0 | 3,5 ± 0 | 3,5 ± 0 | 3,5 ± 0 | 1,000 |
| Плазминоген (70–140 %) | 97,4 ± 3,4 | 88,3 ± 3,3 | 88,2 ± 5,2 | 97,4 ± 4,3 | 97,3 ± 4,5 | 0,298 |
| Антитромбин III (80–120 %) | 108,2 ± 2,2 | 110,3 ± 2,0 | 103,2 ± 4,0 | 107,4 ± 2,2 | 102,1 ± 3,3 | 0,189 |
| D-димер (>0,5 мкг/мл) | 0,01 ± 0,00 | 0,01 ± 0,00 | 0,03 ± 0,01 | 0,02 ± 0,00 | 0,04 ± 0,01 | <0,001<br>$p_{1-4}$=0,022<br>$p_{1-5}$=0,001<br>$p_{2-5}$=0,006 |
| АТ с АДФ (75–95 %) | 76,4 ± 3,2 | 79,3 ± 2,3 | 71,4 ± 4,2 | 78,5 ± 3,1 | 81,4 ± 3,2 | 0,325 |
| АТ с адреналином (84–104 %) | 81,2 ± 3,6 | 84,4 ± 3,6 | 82,4 ± 5,1 | 83,4 ± 4,4 | 84,4 ± 6,4 | 0,924 |
| АТ с ристомицином (60–130 %) | 95,7 ± 3,2 | 95,8 ± 6,3 | 98,5 ± 5,5 | 103,5 ± 5,5 | 105,3 ± 5,2 | 0,281 |
| АТ с коллагеном (75–95 %) | 78,7 ± 2,3 | 70,9 ± 4,3 | 68,6 ± 6,2 | 80,2 ± 4,5 | 88,3 ± 5,5 | 0,038 |

*Примечание: в скобках указаны референтные значения [5]. p — уровень значимости межгрупповых различий; $p_{1-2}$ — достоверность различий между показателями 1 и 2 групп; $p_{1-3}$ — достоверность различий между показателями 1 и 3 групп; $p_{1-4}$ — достоверность различий между показателями 1 и 4 групп; $p_{1-5}$ — достоверность различий между показателями 1 и 5 групп; $p_{2-5}$ — достоверность различий между показателями 2 и 5 групп; $p_{4-5}$ — достоверность различий между показателями 4 и 5 групп.*

в плазме хронометрическим методом по *Clauss* на гемокоагулометре «*CGL-2110*» (фирма «*Solar*», Беларусь). Состояние антикоагулянтного звена оценивали по активности антитромбина III (АТ III), протеина С. Активность АТ III определяли колориметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе «*Hitachi–911*», а протеина С — с помощью набора «Парус-тест» на

*Таблица 3.*

**Показатели гемостаза у детей и взрослых с сахарным диабетом I типа (M± σ)**

| Показатель (ед.изм.) | Группа 1 11–14 лет n=23 | Группа 2 15–18 лет n=27 | Группа 3 19–25 лет n=26 | Группа 4 26–40 лет n=23 | Группа 5 41–50 лет n=11 | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Тромбоциты (× $10^9$/л) | 231,8 ± 0,3 | 248,5 ± 9,7 | 253,3 ± 13,2 | 264,9 ± 12,3 | 254,2 ± 22,1 | 0,205 |
| АЧТВ (сек.) | 33,2 ± 1,1 | 33,3 ± 1,2 | 33,0 ± 1,1 | 35,2 ± 1,6 | 32,5 ± 1,4 | 0.581 |
| ПВ (сек.) | 13,8 ± 0,3 | 13,3 ± 0,2 | 13,1 ± 0,3 | 12,5 ± 0,3 | 12,6 ± 0,3 | 0,014 $p_{1-4=}$0,011 $p_{1-5=}$0,048 |
| ПО | 1,00 ± 0,03 | 0,98 ± 0,02 | 0,94 ± 0,02 | 0,94 ± 0,02 | 0,94 ± 0,02 | 0,164 |
| ТВ (сек.) | 15,2 ± 0,3 | 15,1 ± 0,2 | 15,4 ± 0,1 | 14,1 ± 0,1 | 15,4 ± 0,4 | 0,684 |
| Фибриноген (г/л) | 3,0 ± 0,1 | 3,0 ± 0,1 | 3,2 ± 0,1 | 3,4 ± 0,2 | 3,3 ± 0,3 | 0,269 |
| РФМК (мг/ 100 мл) | 3,59 ± 0,07 | 3,76 ± 0,14 | 4,33 ± 0,54 | 4,07 ± 0,33 | 3,64 ± 0,14 | 0,306 |
| Плазминоген (%) | 94,33 ± 4,09 | 92,27 ± 4,51 | 102,2 ± 6,4 | 91,22 ± 7,16 | 87,4 ± 4,2 | 0,494 |
| Антитромбин III (%) | 117,3 ± 4,3 | 118,7 ± 4,2 | 118,3 ± 4,2 | 108,5 ± 3,2 | 109,23 ± 3,1 | 0,056 |
| D-димер (мкг/л) | 0,15 ± 0,03 | 0,17 ± 0,03 | 0,28 ± 0,05 | 0,19 ± 0,04 | 0,23 ± 0,06 | 0,424 |
| АТ с АДФ (%) | 89,29 ± 5,27 | 89,28 ± 4,79 | 101,2 ± 6,3 | 84,24 ± 4,31 | 77,57 ± 6,34 | 0,197 |
| АТ с адреналином (%) | 102,5 ± 7,3 | 88,14±7,11 | 99,32 ±8,22 | 75,18 ± 4,07 | 89,28 ± 9,13 | 0,035 $p_{1-4=}$0,023 |
| АТ с ристомицином (%) | 117,8 ± 7,2 | 112,2 ± 6,3 | 110,4 ± 6,2 | 94,5 ± 12,4 | 111,5 ± 15,3 | 0,152 |
| АТ с коллагеном (%) | 88,31 ± 9,96 | 89,45 ± 6,71 | 101,2 ± 8,2 | 105,4 ± 8,5 | 95,75 ± 8,36 | 0,497 |

*Примечание: p — уровень значимости межгрупповых различий; $p_{1-4}$ — достоверность различий между показателями 1 и 4 групп; $p_{1-5}$ — достоверность различий между показателями 1 и 5 групп.*

гемокоагулометре «*CGL-2110*» (фирма «*Solar*», Беларусь). Активность фибринолитической системы изучали, определяя РФМК в орто-фенантролиновом тесте, D-димер — методом моноклональных антител на автоматическом биохимическом анализаторе «*Hitachi-911*», плазминоген — с помощью набора «ХромоТех-Плазминоген» на гемокоагулометре «*CGL-2110*», (фирма «*Solar*», Беларусь) [3].

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием пакетов «*SAS 8.0», «Statistika 6.0*». Для количественных показателей рассчитывали средние значения (M) и стандартное отклонение (σ). Для сравнения показателей в двух группах были использованы методы параметрической и непараметрической статистики: t-критерий *Стьюдента* для нормально распределенных показателей и U–критерий *Манна-Уитни* для остальных [4]. Проверка на нормальность проводилась по критерию согласия *Шапиро-Уилка*.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование коагуляционного гемостаза у здоровых детей и взрослых выявило достоверное снижение ПВ у обследованных лиц в возрасте старше 26 лет. Наиболее выраженные различия величины данного показателя были зарегистрированы в сравниваемых группах 2 и 5. Содержание ФГ у обследованных старше 40 лет достоверно превышало его уровень у детей 11–14 лет ($p_{1-5}$< 0,001), у подростков ($p_{2-5}$< 0,001) и у лиц в возрасте от 26 до 40 лет ($p_{4-5}$= 0,002). Уровень D-димера у взрослых всех возрастных категорий оказался достоверно выше соответствующих значений у детей и подростков **(табл. 2)**. Полученные результаты можно объяснить, на наш взгляд, возрастными изменениями в сосудистой стенке, приводящими к некоторому повышению активности свертывающей системы крови (увеличение ПВ и содержания ФГ) и фибринолиза (повышение уровня D-димера). Антикоагулянтная активность (количество АТ III), определяемая у здоровых людей различного возраста, существенно не различалась **(табл. 2)**.

Изучение состояния сосудисто-тромбоцитарного гемостаза выявило достоверно более низкие показатели количества тромбоцитов у здоровых взрослых по сравнению с содержанием их у детей от 11 до 14 лет. Так, количество тромбоцитов у детей составляло 309,0±6,0×$10^9$/л, а у людей старше 26 лет — 264,0±8,0×$10^9$/л (p=0,032). При этом зарегистрированное нами более низкое ко-

личество тромбоцитов у обследуемых взрослых не выходило за пределы референтных значений [3]. Адгезивно-агрегационная способность тромбоцитов у обследуемых в сравниваемых группах наблюдения практически не различалась **(табл. 2)**. Однако, несмотря на отсутствие достоверных различий адгезии и агрегации тромбоцитов в тесте с коллагеном в сравниваемых группах, обращала на себя внимание тенденция к увеличению этого показателя (p=0,038), что, вероятно, было связано с влиянием изменений в сосудистой стенке на свертывающую систему крови у людей старше 40 лет.

Таким образом, у здоровых людей старше 40 лет на фоне снижения ПВ выявлено увеличенное содержание ФГ и D-димера. Кроме того, отмечалось некоторое усиление адгезии и агрегации тромбоцитов в тесте с коллагеном, что могло свидетельствовать, на наш взгляд, о появлении тенденции к гиперкоагуляции с увеличением возраста обследуемых. Количество же тромбоцитов по мере увеличения возраста пациентов достоверно снижалось.

На следующем этапе исследования был проведен сравнительный анализ показателей гемостаза у больных СД I типа с целью выявления предрасположенности к развитию сосудистых осложнений. При этом оказалось, что ПВ у обследованных больных всех возрастных групп наблюдения было достоверно ниже нормального **(табл. 3)**. При анализе величины данного показателя в сравниваемых группах пациентов наиболее выраженные различия были выявлены между больными в возрасте старше 26 лет (группы 4, 5) и детьми в возрасте от 10 до 14 лет (группа 1) ($p_{1-4}$=0,011 и $p_{1-5}$=0,048, соответственно). Достоверное снижение ПВ у больных СД по сравнению со здоровыми людьми отмечалось уже с подросткового возраста ($p < 0,001$) и оказалось характерным для обследуемых пациентов всех возрастных групп. Зарегистрированный нами факт сниженного по сравнению с нормой ПВ у больных СД I типа **(табл. 2,3)** указывает на повышение активности свертывающей системы на фоне хронической гипергликемии. Активность АТ III у больных СД различного возраста достоверно не менялась **(табл. 3)**.

Сравнительный анализ изученных показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных СД I типа во всех возрастных группах обследованных достоверных различий не выявил. Полученные результаты могут быть объяснены, на наш взгляд, нивелированием возрастных особенностей адгезивно-агрегационной способности тромбоцитов хронической гипергликемией. Во всех обследованных группах больных независимо от возраста были выявлены микроангиопатии. Так, в группе больных детей микроангиопатии встречались в 8,6%, а у больных подростков — в 53,5% случаев. Нефропатия диагностировалась у взрослых больных в 34,8 — 45,5%, а ретинопатия — в 30,8 — 63,6% случаев **(табл. 1)**.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости строгого контроля за показателями свертывающей системы крови у больных СД и раннего использования препаратов с антиагрегантной активностью.

## ВЫВОДЫ

1. Особенностью свертывающей системы крови у здоровых людей старше 40 лет является склонность к гиперкоагуляции.
2. Для больных сахарным диабетом I типа характерна склонность к гиперкоагуляции, усиливающаяся после 26 лет.

## ЛИТЕРАТУРА


1. *Балаболкин М.И. Диабетология. — М.: Медицина, 2000. — 672 с.*
2. *Балаболкин М.И., Клебанова В.М. Патогенез ангиопатий при сахарном диабете // Сахарный диабет. — 1999. — № 2. — С. 2-6.*
3. *Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия гемостаза. — М.: Ньюдиамед, 2001. — 284 с.*
4. *Гланц С. Медико-биологическая статистика. — М.: Практика, 1999.*
5. *Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Щербачёва Л.Н. Сахарный диабет у детей и подростков. — М.: Универсум Паблишинг, 2002. — 392 с.*
6. *Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет». — М., 2002. — 88 с.*
7. *Северина А.С., Шестакова М.В. Нарушение системы гемостаза у больных сахарным диабетом // Сахарный диабет. — 2004. — № 1. — С. 62-67.*


**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**

**Практикум по антитромботической профилактике**

**Antithrombotic prophylaxis lessions**

*Рубрика поддержана компанией «ГлаксоСмитКляйн»*

*Supported by GlaxoSmithKline*

# Низкомолекулярные гепарины: редкие случаи из практики

*Е.В. Ройтман*

*Научное общество «Клиническая гемостазиология»*

# Low molecular weight heparins: rare cases

*E.V. Roitman*

*Scientific Society «Clinical Hemostasiology»*

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) используются в клинической практике давно. Их эффективность и безопасность в профилактике тромбоэмболических расстройств и других тромбоопасных состояний была доказана неоднократно. Также многочисленными исследованиями были продемонстрированы преимущества НМГ перед использованием обычного, нефракционированного гепарина и, в ряде случаев, перед антикоагулянтами других фармакологических групп.

Однако следует помнить, что индивидуальные особенности некоторых пациентов могут либо сопровождаться редкими осложнениями, либо требовать однозначного использования НМГ. Знание таких прецендентов необходимо для специалиста, чтобы исключить предвзятость мнения, мнимую дискредитацию НМГ и в целом увеличить адекватность применения этих препаратов.

В 1995 году *Bircher et al* описали случай развития инфильтрата в месте инъекции НМГ. Кожные тесты и тест транформации лимфоцитов показал гиперчувствительность к сандопарину и натриевой соли гепарина и частичную толерантность к введению надропарина в связи с отсутствием побочных эффектов. Тем не менее, данный случай свидетельствует о возможном риске сенсибилизации к НМГ [1].

Сходная отсроченная гиперчувствительность, проявившаяся в виде кожной сыпи на 15 день после начала терапии НМГ, была выявлена у 71-летней женщины. Высыпания размером 0,5–3 см сопровождались зудом и локализовались вокруг мест инъекций. После прекращения использования НМГ сыпь исчезла в течение недели. Изучение этой пациентки выявило, что за год до этого прецендента она получала лечение, включавшее внутривенное введение нефракционированного гепарина. Проведенный тест внутрикожного введения гепарина не вызвал немедленного ответа, однако через 48 часов привел к развитию эритроматозной реакции с последующей трансформацией в сыпь с зудом и везикуляцией. Приведенный пример предполагает наличие перекрестной гиперчувствительности между обычным гепарином и НМГ [2].

Это предположение уточнили *Rodriguez et al* (2003), которые привели наблюдение 39-летней женщины с генерализованной экземой, развившейся вследствие использования натриевой соли НМГ. Они обнаружили, что перевод пациентки на обычный гепарин не сопровождался появлением позитивных результатов иммунологических тестов, которые, напротив, появились при постановке внутрикожных тестов с натриевой или кальциевой солями гепарина [3].

Интересный случай описали *Giorgini et al* (2005): они наблюдали пациента, у которого развился кожный кальциноз в местах подкожного введения НМГ. Но, хотя авторы и сделали утверждение о ятрогенной природе этого расстройства, участие в этом ионов кальция, входящих в состав НМГ, однозначно не установлено [4].

Безусловно, нельзя не упомянуть о такой важной проблеме, как гепарин-индуцированна тромбоцитопения (ГИТ). Хорошо известно, что на фоне введения НМГ развитие этого осложнения происходит значительно реже по сравнению с курсом терапии обычным гепарином. Несмотря на это, опасность появления ГИТ предполагает обязательное внимание клинициста к динамике количества тромбоцитов у пациентов, получающих НМГ. Подтверждением тому служит случай развития ГИТ с тромбозами у 75-летней женщины, представленный *Ng и Lee* (2003). Следует обратить внимание, что авторы не только привели свое наблюдение, но и справедливо ответили важность проблемы, поскольку НМГ все чаще и чаще используются вместо нефракционированного гепарина при различных состояниях, требующих тромбопрофилактики [5].

Среди крайне редких, но, тем не менее, описанных в литературе осложнений терапии НМГ встре-

чается гематома влагалища прямой мышцы живота. *Vidal et al* (2005) привели подобный случай, который мог окончиться для пациента трагически. Данный пациент получал НМГ для профилактики тромбоэмболических расстройств и позднее был оперирован по поводу аденомы гипофиза. Во время операции отмечалась стойкая тенденция к гипотензии, которая внезапно перешла в гиповолемический шок с фибрилляцией предсердий. Немедленные мероприятия интенсивной терапии позволили купировать эти явления, стабилизировать состояние больного и завершить операцию. В послеоперационном периоде пациенту была выполнена компьютерная томография, которая и выявила наличие обширной гематомы влагалища прямой мышцы живота. Последующая консервативная терапия привела к исчезновению абдоминальных симптомов и самой гематомы. Надо отметить, что авторы сделали честный разбор данной клинической ситуации: с одной стороны, они отметили, что такое осложнение — крайне редко, его симптомы неспецифичны, и для установления диагноза требуется компьютерная томография. Но с другой стороны, *Vidal et al* признали, что интраоперационная ситуация могла бы оказаться и более драматичной, если бы до операции гематома была диагностирована и, как следствие, было проведено соответствующее ее лечение [6].

Что же демонстрируют приведенные наблюдения? Прежде всего то, что НМГ, как впрочем и любые другие лекарственные препараты, не «свободны» от побочных эффектов. И врач, назначающий НМГ, должен о них знать, чтобы не впадать в крайность: решать, что НМГ — это «плохие» препараты, срочно переводить пациента на другие антикоагулянты или антиагреганты (у которых, кстати, возможных осложнений терапии не меньше, а в ряде случаев и больше!) или вообще оставлять больного без тромбопрофилактики (что еще хуже). Напротив, грамотный специалист просто должен проявлять должное (!) внимание к таким больным, контролируя их состояние, обращая внимание на реакции в местах инъекций и проводя своевременную и адекватную лабораторную и функциональную диагностику. Здесь следует отметить, что особенно это касается пациентов старшего и пожилого возраста.

Важными доказательствами вышеприведенных выводов служат примеры, в которых НМГ явились практически безальтернативными средствами антитромботической профилактики.

В первую очередь, наиболее показательны в этом отношении случаи акушерско-гинекологический практики. Так, *Boda et al* (1998) проанализировали 60 случаев беременностей у 32 женщин с фамильной тромбофилией. Из них продолжительная тромбопрофилактика Фраксипарином была применена в 26 случаях, нефракционированным гепарином — в 11 случаях и вообще не использовалась — в 23. Успешное протекание беременности и родов выявлено в 24 случаях при использовании Фраксипарина (92,3%), в 8 случаях при применении обычного гепарина (72,7%) и только в 4-х, если тромбопрофилактика отсутствовала (17,4%). Авторы также обратили внимание, что использование Фраксипарина не сопровождалось патологией развития плода, тромбоцитопенией или геморрагическими осложнениями [7].

Антифосфолипидный синдром обусловливает высокую частоту потери плода в результате развития васкулитов сосудов плаценты и последующего тромбообразования в них, что приводит к плацентарной недостаточности. *Iankova и Bogdanova* в 1999 году и *Karag'ozova et al* в 2000 году опубликовали сходные наблюдения за беременными с неоднократными потерями плода ранее вследствие наличия у них антифосфолипидного синдрома. В первом случае 38-летняя женщина получала непрямые антикоагулянты после перенесенной ТЭЛА, которые во время беременности были заменены НМГ (0,3 мл/24ч), который использовался как в гестационном периоде, так и в течение еще 20 дней после родов [8]. Во втором случае пациентка получала Фраксипарин в течение 126 дней. При этом не было отмечено каких-либо системных или побочных эффектов, генитальных кровотечений или тромбозов. Женщине было выполнено кессарево сечение. Фраксипарин не был отменен перед операцией, однако величина интраоперационной кровопотери не увеличилась [9].

Кстати, риск массивного кровотечения при гинекологических операциях нередко приводит к тому, что тромбопрофилактика препаратами НМГ либо вообще не назначается, либо назначается поздно. Однако сравнительный анализ 1785 пациенток без тромбопрофилактики и 1871 пациентки, получавших Фраксипарин 7500 МЕ п/к за 2 часа до операции и затем еще в течение 5–7 дней после операции, показал у последних достоверно более низкую частоту развития тромбозов глубоких вен и ТЭЛА [10].

Наличие врожденных форм тромбофилии также являются показаниями к широкому применению НМГ во время беременности. *Lewandowski et al* (2003) описали течение беременности 25-летней женщины с неоднократной невынашиваемостью в анамнезе. На 25 неделе гестационного периода уль-

тразвуковое исследование выявило нарушения кровообращения матки. При этом стандартные коагуляционные тесты показывали нормальные значения. Проведенное генетическое обследование продемонстрировало наличие гетерозиготной формы мутации Лейден (фактор V) и полиморфизма C677T гена метилентетрагидрофолатредуктазы. Совместное применение Фраксиприна и аспирина (150 мг/с per os) содействовало нормальному вынашиванию ребенка. Авторы обращают внимание, что при выявлении у беременных тромбофилии является необходимым обязательное сочетание антитромботической профилактики и лабораторного контроля [11].

Случай, приведенный *Couto et al* (2005), достаточно сходен с предыдущим. Однако в нем описано наблюдение женщины, перенесшей за 5 лет до первой беременности илеофеморальный тромбоз глубоких вен (ТГВ) вследствие приема гормональных контрацептивов. Генетическое обследование показало, что она является носителем гетерозиготной формы мутации Лейден (фактор V) в сочетании с мутацией гена протромбина G20210A. На 6-ой неделе беременности у женщины развился бедренно-подколенный ТГВ на правой ноге. После этого было начало антитромботическое лечение (Фраксипарин 2850МЕ/с), продолжавшееся в течение всего гестационного периода и еще 6 недель после родов. Авторы справедливо заключают, что наличие генетических факторов, предрасполагающих к тромбообразованию, требует обязательной антитромботической профилактики даже несмотря на то, что истинная величина риска развития массивных и жизнеугрожающих тромбозов у таких женщин точно не определена [12].

Однако нарушения в системе Протеина С характерны не только для акушерской практики. *Loop et al* (2004) привели случай развития кожных некрозов на фоне приема Варфарина у 12-летней девочки. Анализ гена Протеина С выявил у нее наличие гетерозиготности по двум точечным мутациям, обусловивших выраженный дефицит Протеина С (тип I). Полученные результаты потребовали от ее врача перевода этой пациентки на НМГ, применявшихся в течение нескольких месяцев [13].

Таким образом, вполне очевидно, что низкомолекулярные гепарины были и остаются одним из главных средств современной тромбопрофилактики при различных заболеваниях и состояниях. А накапливающиеся сведения, в т.ч. отдельные редкие случаи, только усиливают роль этих препаратов в клинической практике.

## ЛИТЕРАТУРА


1. *Bircher AJ, Itin PH, Tsakiris DA, Surber C. Delayed hypersensitivity to one low-molecular-weight heparin with tolerance of other low-molecular-weight heparins. Br J Dermatol. 1995 Mar;132(3):461-3.*
2. *Gonzalo Garijo MA, Revenga Arranz F. Type IV hypersensitivity to subcutaneous heparin: a new case. J Investig Allergol Clin Immunol. 1996 Nov-Dec;6(6):388-91*
3. *Estrada Rodriguez JL, Gozalo Reques F, Ortiz de Urbina J, Matilla B, Rodriguez Prieto MA, Gonzalez Moran NA. Generalized eczema induced by nadroparin. J Investig Allergol Clin Immunol. 2003;13(1):69-70*
4. *Giorgini S, Martinelli C, Massi D, Lumini A, Mannucci M, Giglioli L. Iatrogenic calcinosis cutis following nadroparin injection. Int J Dermatol. 2005 Oct;44(10):855-7*
5. *Ng HJ, Lee LH. Heparin-induced thrombocytopenia: acknowledging its presence in low-molecular weight heparin therapy. Int J Hematol. 2003 Feb;77(2):185-7*
6. *Vidal MA, Lopez-Escobar M, Medina C, Garcia R, Torres LM. Hypovolemic shock during surgery caused by a rectus sheath hematoma. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2005 Oct;52(8):495-8*
7. *Boda Z, Laszlo P, Pfliegler G, Tornai I, Rejto L, Schlammadinger A. Thrombophilia, anticoagulant therapy and pregnancy. Orv Hetil. 1998 Dec 27;139(52):3113-6*
8. *Iankova Z, Bogdanova M. Successful prophylaxis in a pregnancy with thrombophilic states. Vutr Boles. 1999;31(2-3):17-20*
9. *Karag'ozova Zh, Chernev T, Iankova Z, Baleva M, Dimitrov A. Application of low-molecular-weight heparin during pregnancy and delivery in case of reproductive failure due to antiphospholipid syndrome. Akush Ginekol (Sofiia). 2000;39(3):48-51*
10. *Cyrkowicz A. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of low molecular weight heparin. Gynecological ward retrospective analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2002 Jan 10;100(2):223-6*
11. *Lewandowski K, Balcerzak A, Kubiaczyk-Paluch B, Breborowicz GH. Successful pregnancy outcome in the woman with thrombophilia and multiple miscarriages. Ginekol Pol. 2003 May;74(5):387-94*
12. *Couto E, Nomura ML, Barini R, Silva JL. Pregnancy-associated venous thromboembolism in combined heterozygous factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations. Sao Paulo Med J. 2005 Dec;123(6):286-288*
13. *Loop M, Ferster A, Corazza F, Alhenc-Gelas M, Demulder A. Late onset of clinical symptoms and recurrent ecchymotic skin lesions in a 12-year-old girl with a severe double heterozygous protein C deficiency. J Pediatr Hematol Oncol. 2004 Jan;26(1):2-4*

**ПРАКТИКА**

# Опыт применения рекомбинантного фактора VIIa в терапии и профилактике интра- и послеоперационных кровотечений у онкологических больных

*З.С. Баркаган, С.А. Ходоренко, А.Н. Мамаев, А.В. Назаров, И.В. Мамаева, Л.П. Цывкина, А.В. Россоха*

*Алтайский филиал ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Алтайский филиал ГНЦ РАМН, ГУЗ Алтайский краевой онкологический диспансер, Барнаул*

# The experience use of recombinant factor VIIa in therapy and prophylaxis of intra- and postoperative hemorrhages in cancer patients

*Z.S. Barkagan, S.A. Khodorenko, A.N. Mamaev, A.V. Nazarov, I.V. Mamaeva, L.P. Tsyvkina, A.V. Rossokha*

*Altay Branch of Blokhin' RORC RAMS, Altay Branch of HRC RAMS, Altay region cancer dispensary, Barnaul*

Our investigation presents the experience of successful NovoSeven use in therapy of massive intra- and postoperative hemorrhages in 10 cancer patients. We have studied the volume of blood lost and blood substitution also the influence of NovoSeven on coagulation and thrombocyte hemostasis.

***Key words:*** *NovoSeven — hemorrhages — coagulation — platelets.*

## ВВЕДЕНИЕ

Массивные диффузные кровотечения являются, как известно, грозными осложнениями обширных онкологических операций и в раннем послеоперационном периоде. Риск таких кровотечений зависит от вида и длительности оперативного вмешательства, степени разведения плазменных факторов свёртывания, нарушений тромбоцитарного звена гемостаза и активации фибринолиза [1–11].

Центральное место в терапии таких кровотечений в течение ряда лет занимала заместительная терапия компонентами донорской крови — свежезамороженной плазмой (СЗП), тромбоцитарной массой, эритромассой. В последние годы для профилактики и терапии массивных кровотечений всё чаще применяют рекомбинантный активированный фактор VII (VIIa, НовоСевен). Однако данных о его использовании в онкологической практике пока немного.

В настоящем исследовании представлен опыт нашего центра по применению препарата НовоСэвен в лечении массивных интра– и послеоперационных кровотечений у онкологических больных, оперированных по поводу опухолей толстой кишки, почки и предстательной железы. Наряду с учетом кровопотери и объема кровозамещения изучали влияние препарата на параметры коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Препарат был применён у 10 больных в возрасте от 33 до 68 лет с массой тела от 67 до 105 кг. Локализации и стадии опухоли: рак прямой кишки — 2 больных (T4N1M0, T3N1M0), рак почки — 2 больных (T3N1M0, T3N0M0), ангиомиолипома почки — 1 больной, рак предстательной железы — 4 больных (T2N0M0), рак мочевого пузыря — 1 больной. У 1 больного злокачественная опухоль почки была второй локализацией: за 2 года до этого ему была произведена правосторонняя гемиколэктомия по поводу рака слепой кишки (T2N0M0). Группа сравнения была представлена 10 больными с кровотечениями после хирургического лечения злокачественных заболеваний, у которых применялись традиционные методы гемостатической терапии без назначения рекомбинантного фактора VIIa. Диагноз во всех случаях был верифицирован морфологически. Сопутствующая патология: три случая — ИБС, атеросклероз, гипертоническая болезнь; два случая — хроническая обструктивная болезнь лёгких; два случая — ожирение; два случая — варикозная болезнь вен нижних конечностей; один случай — сахарный диабет II типа.

Всем больным под тотальной внутривенной анестезией с искусственной вентиляцией лёгких были произведены радикальные плановые операции длительностью от 1 часа 30 минут до 4 часов. Трем пациентам была выполнена нефруретер-

эктомия с лимфодиссекцией, в том числе у одного больного с адреналэктомией; двум пациентам была проведена брюшнопромежностная экстирпация прямой кишки по Кеню — Майлсу с лимфодиссекцией; одному больному была произведена радикальная простатвезикулэктомия с лимфодиссекцией.

Интраоперационная массивная кровопотеря отмечалась в трех из 6 случаев в следующем объёме: 2,5 литра — при экстирпациях прямой кишки по Кеню — Майлсу; 2,0 литра — при нефруретерэктомии и 1,5 литра — при простатвезикулэктомии. У двух больных кровотечение возникло в послеоперационном периоде: 2,0 литра у одного пациента на вторые сутки после нефруретерэктомии по поводу ангиомиолипомы почки и 1,5 литра у одного пациента в первые сутки после нефруретерэктомии по поводу рака почки. В этих случаях потребовалась хирургическая коррекция — релапаротомия с целью гемостаза.

Препарат НовоСэвен вводили внутривенно в дозе от 40 до 107 мкг/кг веса тела в зависимости от клинической ситуации. Для прекращения кровотечения, развившегося после операции, препарат был применён однократно у четырех больных по поводу экстирпации прямой кишки в дозе 100 мкг/кг веса; при простатвезикулэктомии (у этих больных кровотечения объёмом 1 л из обширной раневой поверхности возникли после мобилизации опухоли) — в дозе 40 мкг/кг. В двух случаях НовоСевен был введен в дозе 102–107 мкг/кг для остановки кровотечения в раннем послеоперационном периоде после нефруретерэктомий с кровопотерей в 2,0 и 1,5 л. Двукратно с промежутком около суток препарат был применён у двух пациентов: при экстирпации прямой кишки (в дозе 76 мкг/кг) с кровопотерей 2,5 литра и при нефруретерэктомии (в дозе 68 мкг/кг) с кровопотерей 2 литра. В трёх случаях рака предстательной железы и в одном случае рака мочевого пузыря препарат применяли с профилактической целью в дозе 40–60 мкг/кг.

Переливание эритромассы во время операции было проведено трём больным — двум при экстирпации прямой кишки в объёме 800 мл и одному больному при экстренной релапаротомии после нефруретерэктомии в объёме 220 мл. После операции переливание эритромассы было проведено двум больным — первому в объёме 240 мл на вторые сутки после нефруретерэктомии до повторного введения НовоСэвена; одному — в объёме 800 мл на протяжении 2–5 суток после экстирпации прямой кишки. Кроме применения препарата НовоСевен больным проводилась инфузионная терапия: СЗП во время операции в объёме от 400 мл до 1300 мл. У четырёх больных инфузии СЗП проводились и после операции на протяжении 2–6 суток в общем объёме от 600 мл до 1500 мл.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Во всех случаях обнаружена высокая эффективность рекомбинантного активированного фактора VII: прекращение кровотечения регистрировали через 20–30 минут после введения препарата. В четырёх случаях повторного применения препарата не требовалось. Однако у двух пациентов на вторые сутки послеоперационного периода наблюдали признаки внутрибрюшного кровотечения. Повторно препарат был введён в той же дозе, после чего кровотечение было остановлено и больше не возобновлялось.

До операции уровень гемоглобина в группе больных, которым препарат не вводили, составлял 114,1±9,4 г/л, а в группе больных, которым вводили НовоСевен, содержание гемоглобина составляло 99,2±7,5 г/л ($p>0,5$). После хирургического лечения, осложненного кровотечением, уровень гемоглобина в группе больных с традиционным лечением составлял 51,5±6,9 г/л, а в группе больных, у которых применяли рекомбинантный фактор VIIa, этот уровень был достоверно выше ($p<0,05$).

При учете объема переливаемой эритромассы выяснилось, что у больных, которым не назначали препарат НовоСевен, в среднем было использовано 1,43 л эритроцитарной массы на одного больного, тогда как в группе больных, получавших НовоСевен, объем составил 0,3 л на одного больного, причем в половине случаев применение эритроцитарной массы вообще не понадобились. В среднем трансфузионная нагрузка на больных, у которых применяли НовоСевен, оказалась в 4,8 раза меньше, чем в группе больных, не получавших этого препарата. Таким образом, препарат НовоСевен существенно снижал анемизацию и трансфузионную нагрузку на больных с геморрагическими осложнениями после хирургического лечения онкологических заболеваний.

При использовании препарата НовоСевен мы исследовали ряд параметров системы гемостаза в динамике. Чувствительным тестом для контроля эффективности применения активированного фактора VII являлась коагуляционная проба с бычьим тромбопластином.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препарат НовоСэвен является мощным гемостатическим средством, которое способно эффективно купировать массивные кровотечения, развившиеся после хирургического лечения онкологических больных. При этом удаётся существенно снизить анемизацию больных и трансфузионную нагрузку, что уменьшает риск посттрансфузионных осложнений у этих больных. Лабораторный контроль за действием препарата может осуществляться протромбиновым тестом с бычьим тромбопластином.

## ЛИТЕРАТУРА


1. *Hedner U. Recombinant activated factor VII as universal hemostatic agent // Blood Coagul. Fibrinolysis. — 1998. — № 9. — P. 147-152.*
2. *Румянцев А.Г., Бабкова Н.В., Чернов В.М. Применение рекомбинантного активированного фактора коагуляции VII в клинической практике. Обзор литературы // Гематол. и трансфузиол. — 2002. — № 5. — С. 36-41.*
3. *Плющ О.П., Копылов К.Г., Городецкий В.М. и соавт. Новая технология остановки и профилактики кровотечений в клинической практике // Вопр. гематол. и иммунопатологии в педиатрии. — 2003. — № 2. — С. 83-87.*
4. *Баркаган З.С. Новые универсальные методы гемостатической терапии // Успехи современного естествознания. — 2003. — № 10. — С. 52.*
5. *Плющ О.П., Андреев А.Н., Городецкий В.М. и соавт. Рекомбинантный активированный фактор VII в клинической практике. Пособие для врачей гематологов // Пробл. гематол. и переливания крови. — 2004. — № 1. — С. 5-10.*
6. *Kenet G., Walden R., Eldad A. et al. Threatment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa // Lancet. — 1999. — Vol. 354. — P. 1879.*
7. *Kenet G. rFVIIa for profuse bleeding in surgical patients // Bloodline Rev. — 2001. — № 1. — P. 12-13.*
8. *Brown J.B., Emerick K.M., Brown O.L. et al. Recombinant factor VIIa improves coagulopathy caused by liver failure // JPGN. — 2003. — Vol. 37. — P. 268-272.*
9. *Mathew P. The use of rFVIIa in non-hemophilia bleeding conditions in paediatrics // Thromb. Haemost. — 2004. — Vol. 92, № 4. — P. 738-746.*
10. *Roberts H.R. Recombinant factor VIIa: a general hemostatic agent? Yes // Thromb. Haemost. — 2004. — Vol. 2, № 10. — P. 1691-1694.*
11. *Levi M. Recombinant factor VIIa: a general hemostatic agent? Not yet // Thromb. Haemost. — 2004. — Vol. 2, № 10. — P. 1695-1697.*

# Первый опыт успешного применения рекомбинантного активированного фактора VII в терапии терминальной фазы акушерского ДВС-синдрома

З.С. Баркаган[1], А.Н. Мамаев[1], Л.И. Морозова[2], И.В. Мамаева[1]
Алтайский филиал ГНЦ РАМН[1], Родильное отделение городской больницы № 11[2], Барнаул

# First successful experience use of recombinant activated factor VII in therapy of terminal midwifery DIC-syndrom

Z.S. Barkagan[1], A.N. Mamaev[1], L.I. Morozova[2], I.V. Mamaeva[1]
Altay Branch of HRC RAMS[1], Maternity department of hospital № 11[2], Barnaul

The article presents the case of successful NovoSeven use in terminal midwifery DIC-syndrome because of lung vessels emboli. Bleeding stop and not renewed in 30 minutes after NovoSeven infusion.

***Key-words:*** *DIC-syndrome — NovoSeven — hemostasis.*

В литературе имеется ряд сообщений об успешном применении рекомбинантного активированного фактора VII (препарат НовоСевен) в купировании геморрагического синдрома, обусловленного сепсисом, ожогами и другими заболеваниями, осложняющимися острым ДВС-синдромом [1–5]. Однако сообщений о применении этого препарата при остром акушерском ДВС-синдроме в фазе полной несвёртываемости крови мы в литературе не обнаружили. Поэтому мы сочли полезным поделиться нашим первым опытом оказания помощи больной с послеродовой эмболией околоплодными водами и терминальной фазой ДВС-синдрома. Приводим наше наблюдение.

Больная В.Л., 33 года, поступила в родильное отделение 19.10.2004 г. с 39-недельной беременностью, головным предлежанием плода для проведения плановых родов. Беременность сопровождалась гестозом лёгкой степени в первом триместре беременности. В 1993 году была первая беременность, завершившаяся нормальными родами.

Настоящая беременность завершилась 05.11.2004 родами крупным плодом (4 119 г, 56 см), которые осложнились острой эмболией околоплодными водами с выраженной дыхательной недостаточностью и профузным кровотечением из матки несвёртывающейся кровью. Общая кровопотеря составила около 2,5 литров, уровень гемоглобина снизился до 51 г/л, число эритроцитов — до $1{,}58\times10^{12}$/л, гематокрит — до 15%. Под прикрытием переливаний свежезамороженной плазмы (СЗП) и эритромассы была произведена лапаротомия с перевязкой внутренних подвздошных артерий, а затем — экстирпация матки без удаления придатков. Однако кровотечение продолжалось, и общая кровопотеря составила около 3 литров (уровень гемоглобина — 47 г/л, число эритроцитов — $1{,}40\times10^{12}$/л, гематокрит — 14%). В коагулограмме (**табл. 1**) в этот период выявлено значительное удлинение АПТВ, каолинового времени свёртывания, а также протромбинового времени с обычным и бычьим тромбопластином, резкое снижение уровня фибриногена в плазме (до 0,4 г/л), количества тромбоцитов в крови и антитромбина III. В вытекавшей крови не образовывались фибриновые сгустки.

Учитывая наличие у больной терминального ДВС-синдрома с полной несвёртываемостью крови, внутривенно был введен рекомбинантный фактор VIIa (НовоСевен) в дозе 90 мкг/кг и продолжены трансфузии СЗП и эритромассы.

Через 30 минут после введения препарата НовоСевен кровотечение остановилось, и было отмечено восстановление свёртываемости крови: каолиновое время укоротилось с 286 до 156 сек., АПТВ — с 92 до 54 сек., протромбиновое время — с 29 до 10 сек., протромбиновое с бычьим тромбопластином — с 87 до 19 сек., несколько увеличилось содержание фибриногена в крови, причем все эти параметры оставались стабильными и через 3 часа после введения препарата НовоСевен (**табл. 1**). На следующие сутки полностью нормализовались показатели АПТВ, каолинового времени свёртывания, протромбинового времени, уровень фибриногена и возросло количество тромбоцитов в крови. Клинические проявления ДВС-синдрома больше не возобновлялись.

*Таблица 1.*

**Показатели системы гемостаза у больной В.Л. до и после применения препарата НовоСевен**

| Показатели гемостаза (ед.изм) | Нормальные значения | До родов | До введения | После введения препарата НовоСевен | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Через 30 минут | Через 3 часа | Через 24 часа |
| АПТВ (сек.) | 30–40 | 34 | 92 | 54 | 54 | 37 |
| Каолиновое время (сек.) | 62–84 | – | 286 | 156 | 156 | 90 |
| Протромбиновое время (сек.) | 11–15 | 12 | 29 | 18 | 18 | 12 |
| Протромбиновое время с бычьим тромбо пластином (сек.) | 40–60 | – | 87 | 19 | 19 | 66 |
| РФМК (мг/100 мл) | менее 3,5 | 12 | 14 | 14 | 14 | 11 |
| Тромбиновое время (сек.) | 14–18 | – | 19 | 20 | 20 | 15 |
| Фибриноген (г/л) | 2–4 | 4,5 | 0,4 | 0,5 | 0,8 | 2,7 |
| АТ-III (%) | 75–130 | – | 65 | 68 | 70 | 93 |
| Тромбоциты ($\times 10^9$/л) | 170–380 | – | 98 | 115 | 110 | 123 |

*Примечание: РФМК — растворимые фибрин-мономерные комплексы; АТ-III — антитромбин III*

## ЛИТЕРАТУРА


1. *Friederich P.W., Henny C.P., Messeline E.J. et al. Effect of recombinant activated factor VII on perioperative blood loss in patients undergoing retropubic prostatectomy: a double-blind placebo-controlled trial // Lancet. — 2003. — Vol. 361. — P. 201-205.*
2. *Moscardo F., Perez F., Rubia J. et al. Successful treatment of severe intraabdominal bleeding associated with disseminated intravascular coagulation using recombinant activated factor VII // Br. J. Haematol. — 2001. — Vol. 113. — P. 174-176.*
3. *Chuansumrit A., Chantrarojanasiri T., Isarangkura P. et al. Recombinant activated factor VII in children with acute bleeding resulting from liver failure and disseminated intravascular coagulation // Blood Coagul. Fibrinolysis. — 2000. — Vol. 11, suppl. 1. — P. 101-103.*
4. *White B., McHale G., Ravi N. et al. Successful use of recombinant factor VIIa in the management of post-surgical intra-abdominal haemorrhage // Br. J. Haematol. — 1999. — Vol. 107, № 3. — P. 677-678.*
5. *Bianchi A., Jackson D., Maitz P., Thanakrishnan G. Treatment of bleeding with factor VIIa in patients with extensive burns // Thromb. Haemost. — 2004. — Vol. 91. — P. 203-204.*

**МНЕНИЕ**

# О взаимосвязи между гемореологией и реологией дисперсных систем

*В.Г. Андреев*

*Кузнецкий институт информационных и управленческих технологий* *

# About relationship between hemorheology and rheology of disperse systems

*V.G. Andreev*

*Kuznetsk institute of information and administer technologies*

***Key words:*** *гемореология — дисперсные системы — полиэлектролиты — двойной электрический слой — hemorheology — disperse systems — polyelectrolytes — double electric layer*

В технике часто приходится решать задачу получения стабильных концентрированных дисперсных систем (суспензий, шликеров) с низкой вязкостью. Это важно при операциях транспортировки дисперсных систем по трубопроводам, измельчения, сушки, формования и т.д. При этом необходимо предотвратить налипание дисперсных систем на стенки трубопроводов, реакторов и рабочие поверхности технологического оборудования. Похожие задачи встречаются и в медицине, например, снижение вязкости крови при высоком содержании эритроцитов, тромбоцитов для предотвращения формирования атеросклеротических бляшек на стенках кровеносных сосудов.

В 1984 году, будучи аспирантом московского института стали и сплавов, и занимаясь проблемой снижения вязкости и повышения седиментационной устойчивости водных суспензий ферритовых и других оксидных порошков с размером частиц в пределах 0,01–5,0 мкм, я пришел к выводу, что значительных результатов можно достичь с помощью полиэлектролитов. Полученные результаты опубликованы в трех монографиях и внедрены в серийное производство ферритовых изделий.

Введение как анионных (полиакрилаты, цитраты, полиметакрилаты натрия, калия аммония и т.д., карбоксиметилцеллюлоза), так и катионных (полиэтиленимин и ее соли с HCl, полидиметидлиаллиламмоний хлорид или ацетат, поливиниламин и т.д.) в количестве 0,1–1,0 % масс. позволяет в 1,5–2 раза снизить содержание воды в суспензиях при сохранении их высокой текучести. Полиэлектролиты позволяют получить высококонцентрированные и устойчивые водные суспензии, что снижает энергозатраты при сушке суспензий. Эффективность полиэлектролитов объясняется формированием двойного электрического слоя на поверхности частиц в результате адсорбции полиионов **(рис. 1)**. Одноименно заряженные частицы (отрицательно — в случае адсорбции анионных полиэлектролитов, положительно —в случае катионных) в результате действия кулоновских сил отталкивания дезагрегируются, снижается трение между ними, что повышает устойчивость суспензии и снижает ее вязкость.

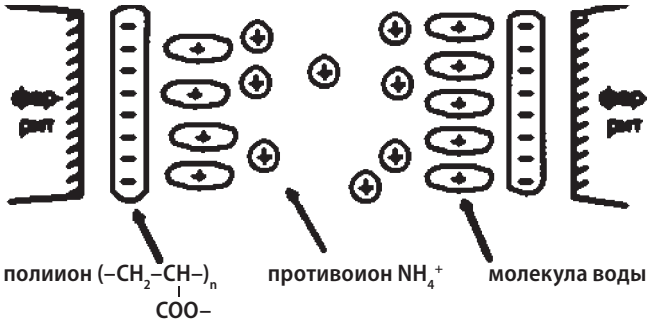



**Рис. 1.** Схема образования двойного электрического слоя на поверхности частиц ферритов при введении в суспензию полиакрилата аммония

Вязкость суспензий снижается и при введении натриевых, калиевых или аммонийных солей жирных кислот (олеиновой, линолевой), что также можно объяснить формированием двойного электрического слоя на поверхности частиц в результате адсорбции анионов жирных кислот, а также формированием сольватных слоев этих анионов.

Установлено также, что вязкость суспензий зависит от величины pH суспензии. Минимум вязкости соответствует 7,5–8,0 pH. Это можно объ-

* 442500 Кузнецк, Пензенской обл., Маяковского 83А

яснить следующим образом. При погружении частиц дисперсной фазы в водную среду происходит специфическая адсорбция всегда присутствующих в воде ионов $H_3O^+$ и $OH^-$ на поверхность. Величины адсорбции ионов $H_3O^+$ и $OH^-$ обусловлены особенностями химического состава, кристаллической структуры и состояния поверхности частиц дисперсной фазы. Свойства межфазных границ «вода — дисперсная фаза» зависят также от поверхностного потенциала воды.

Известно, что в нейтральной среде поверхность воды имеет отрицательный потенциал –450 мВ, несмотря на то, что концентрация ионов $[H_3O^+]$ равна концентрации ионов $[OH^-]$ [1]. Ионы $OH^-$ по своему строению сильнее отличаются от строения молекул воды, чем ионы $H_3O^+$, что и объясняет их повышенную поверхностную активность (**рис.2**). Поэтому, как правило, поверхность частиц в дисперсных системах заряжается отрицательно, что способствует снижению вязкости дисперсных систем благодаря уменьшению сил межчастичного трения в результате действия кулоновских сил взаимного отталкивания между частицами.

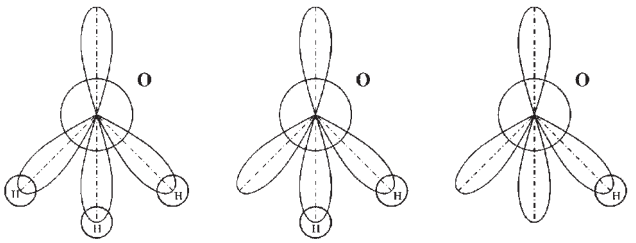



**Рис.2.** Схема строения иона $H_3O^+$ , молекулы воды и иона $OH^-$

Соотношение ионов $H_3O^+$ и $OH^-$, адсорбирующихся на поверхности воды, и, следовательно, потенциал поверхности воды зависят от исходного соотношения ионов $H_3O^+$ и $OH^-$ в воде, т.е. от кислотности (pH) водной среды. Это подтверждается данными, приведенными на **рис.3**.

Увеличение pH (щелочная среда) вызывает увеличение доли адсорбированных ионов $OH^-$ и, соответственно, усиливает отрицательный заряд на поверхности воды. В кислой среде происходит снижение и последующая инверсия поверхностного потенциала. Величину pH, соответствующую нулевому потенциалу поверхности воды (5,4), назовем точкой нулевого заряда (ТНЗ).

Известно, что кровь человека и других живых организмов имеет щелочную реакцию. Отрицательный поверхностный потенциал поверхности воды обеспечивает формирование отрицательного потенциала на стенках кровеносных сосудов и поверхности эритроцитов. В результате возрастания кулоновских сил отталкивания между отрицательно заряженными поверхностями снижается вязкость крови и вероятность формирования атеросклеротических бляшек на стенках кровеносных сосудов. Подкисление крови (ацидоз) в результате приема кислой пищи или других процессов может спровоцировать формирование тромбов. Аналогичные явления наблюдаются и в суспензиях керамических порошков. Как видно из данных, приведенных на **рис.4**, налипание суспензий $Fe_2O_3$ на поверхности пластин стали и оргстекла происходит в кислой и нейтральной средах. В основной среде налипания не происходит, а имеет место даже «растворение» налипшей массы и очистка пластин. В щелочной среде повышается седиментационная устойчивость суспензии и снижается вязкость.

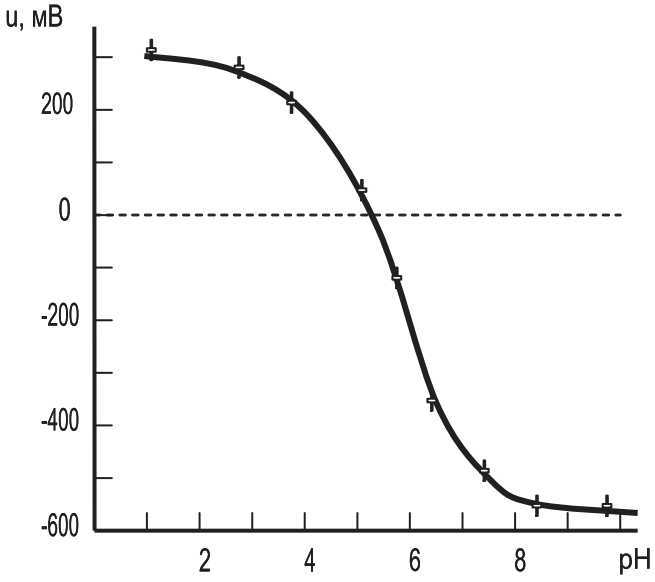



**Рис.3.** Влияние pH на потенциал поверхности воды

Концентрация адсорбированных ионов зависит от кривизны поверхности. Вблизи поверхности частицы равновесная концентрация адсорбированных ионов $H_3O^+$ повышена по сравнению с плоской поверхностью на величину [2]:

$$\Delta C = \left(\frac{C_0 \cdot V_p}{R \cdot T}\right) \cdot \left(\frac{2 \cdot \Delta \cdot s}{r}\right),$$

где $C_0$ — концентрация адсорбированных ионов на плоской поверхности; $V_p$ — равновесный объем иона; $R$ — универсальная газовая постоянная; $T$ — температура; $\Delta\sigma$ — понижение поверхностной энергии при адсорбции; $r$ — радиус частиц.

Следовательно, потенциал поверхности частиц дисперсной фазы изменяется быстрее потенциала поверхности пластины. Поэтому в кислой среде, как правило, поверхность частиц имеет положительный потенциал, а на поверхности пластины еще сохраняется отрицательный потенциал, что служит причиной значительного возрастания налипания частиц к поверхности пластины.

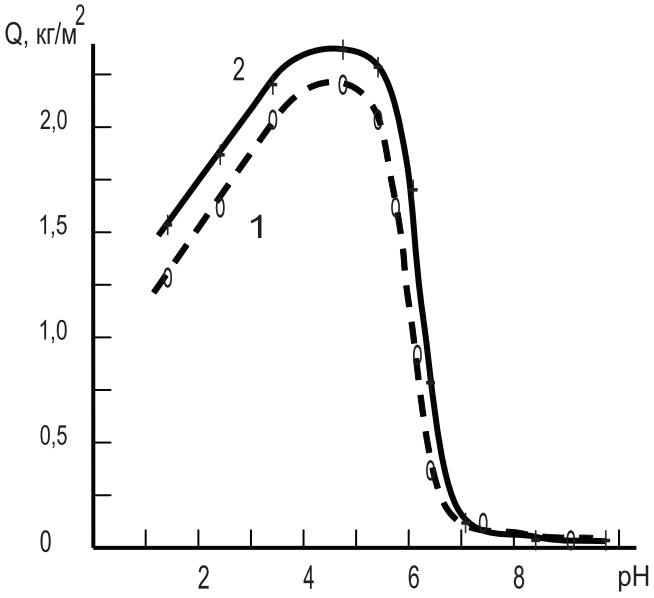



**Рис.4.** Зависимость массы налипшего слоя на поверхности пластин из стали (1) и оргстекла (2) при их погружении в суспензию частиц оксида железа с содержанием твердой фазы 70% масс. и средним размером частиц 1 мкм от pH среды

Известно, что значительную роль в стабилизации свойств крови играют белковые вещества, являющиеся полиэлектролитами (альбумин, гепарин) и другие полиэлектролиты (например, цитрат натрия предотвращает сворачивание крови при хранении на воздухе) [3]. Полиэлектролиты, видимо, способны нейтрализовать инициирующие тромбоз ионы $Ca^{2+}$ путем их адсорбции.

Использование полиэлектролитов для снижения вязкости суспензий может значительно влиять на процессы налипания. В керамическом производстве предпочтительнее использование устойчивых солей поликислот (например, триэтаноламиновые соли, натриевые и т.д.). Причем содержание щелочи должно несколько превышать стехиометрический состав с целью формирования основной среды и уменьшения налипания. В случае использования солей полиоснований (полиэтилениминацетат, поливиниламин хлорид и т.д.) для формирования основной среды количество вводимой кислоты должно быть меньше стехиометрического состава. В суспензиях оксидов, содержащих в своем составе ионы щелочно-земельных металлов, часто наблюдается коагуляция частиц в результате формирования полимерных цепочек оксидов этих металлов в воде, проявляющих вяжущие свойства. Процессы коагуляции также удается предотвратить с помощью полиэлектролитов, разрушающих эти цепочки.

В заключении хочется отметить возможность использования полиэлектролитов при разработке лекарственных средств для снижения вязкости крови и, возможно, предотвращения формирования атеросклеротических бляшек. Эффективные препараты можно создать с использованием полиэлектролитов, нейтрализующих ионы $Ca^{2+}$ и обеспечивающие стабильность pH крови вблизи 7,36 благодаря большой буферной емкости.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Colacicco G. Electrical potential of the water surface // Chewm. Scripta. — 1988. — vol.28, №.2. — P.141-144.*
2. *Анциферов В.Н., Гончар А.В., Андреев В.Г. и соавт. Водорастворимые связующие вещества в технологии порошковых ферритовых материалов. — Пермь: Изд-во ПГТУ, 1996. — 189с.*
3. *Маркосян А.А. Нормальная физиология. — М.: Медгиз, 1955. — 392 с.*

# ОПУБЛИКОВАНО В 2005 ГОДУ

# Уважаемый коллега!

С 2006 года подписаться на журнал **«Тромбоз, гемостаз и реология»** возможно по каталогу **Роспечать «Журналы России»**.
Индекс для индивидуальных подписчиков — **18362**, индекс для организаций — **18363**.
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

| | пв | место | литер | ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА 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 | |

Дата _____ Плательщик _____

Кассир

**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 | |

Дата _____ Плательщик _____

Кассир

*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)